N° d'enregistrement
au C. N. R. S. : A. O. 1057

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

GASTON VITRY
Maître de Conférences Agrégé à la Faculté de Médecine

PREMIÈRE THÈSE :

Etude cytochimique et cytophysiologique des types cellulaires de la médullo-surrénale des Mammifères

DEUXIÈME THÈSE :

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 29 Novembre 1966 devant la Commission d'examen :

M. JOST — Président

MM. COUTEAUX, CHAPEVILLE, PICARD — Examinateurs

UNIV.
LEUVEN
BIBL.

ARCHIVES
D'ANATOMIE MICROSCOPIQUE
ET DE
MORPHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

EXTRAIT

EFFETS DE LA RÉSERPINE ET DU CHOC INSULINIQUE SUR LE DIMORPHISME CELLULAIRE DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE DES MAMMIFÈRES

Par GASTON VITRY

(Laboratoire d'Histologie I, Faculté de Médecine, Boulevard J.-Moulin, Marseille, 5e [Directeur : Pr D. PICARD].)

Tome 56 — N° 1 — 1967

MASSON & Cie, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544317_0042

Archives d'Anatomie microscopique.
Tome **56**, 1967, n° 1, pp. 43-62.

EFFETS DE LA RÉSERPINE ET DU CHOC INSULINIQUE SUR LE DIMORPHISME CELLULAIRE DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE DES MAMMIFÈRES

Par Gaston VITRY (1, 2)

(Laboratoire d'Histologie I, Faculté de Médecine, Boulevard J.-Moulin, Marseille, 5e [Directeur : Pr D. Picard].)

Les cellules de la médullo-surrénale des Mammifères présentent un polymorphisme connu depuis longtemps, variable suivant les espèces. A la suite d'études morphologiques et histochimiques, la description de ces cellules a été ramenée à celle de deux catégories, dont la signification est encore discutée :

— cellules arrondies, à noyau central, hyaloplasme chromophobe et réaction phéochrome (ou réaction « chromaffine ») jaune par traitement bichromaté; l'iodate de potassium donne une réaction positive (formation d'un pigment mélanique par oxydation de la noradrénaline) (Hillarp et Hökfelt, 1955); ces cellules sont fluorescentes après fixation au formol (Eränkö, 1952). D'après certains auteurs, elles ne possèderaient pas l'équipement enzymatique de méthylation et fourniraient donc exclusivement la noradrénaline (précurseur immédiat de l'adrénaline). Ce sont les cellules iodate-positives, dites « à noradrénaline » (Euler, 1956) ou cellules *rhagiochromes* (Picard et Vitry, 1959).

— cellules allongées, à cytoplasme chromophile; noyau à un pôle de la cellule; l'autre pôle, orienté vers la lumière d'un vaisseau, présente fréquemment de petites vacuoles et des gouttelettes hyalines; la réaction phéochrome apparaît brune. La réaction à l'iodate seul est pratiquement négative dans ces cellules et l'on n'observe pas de fluorescence après traitement au formol. Pour certains auteurs, ces cellules pourraient seules fournir l'adrénaline, la noradrénaline étant méthylée au fur et à mesure de sa formation. Ce sont les cellules

(1) Avec la collaboration technique de Mlle S. Durand.

(2) Travail présenté dans une Thèse de Sciences (Paris, novembre 1966) : « Etude cytochimique et cytophysiologique des types cellulaires de la médullo-surrénale des Mammifères ».

iodate-négatives, dites « à adrénaline », ou cellules *hyalochromes*.

Chez toutes les espèces, on note la présence constante de cellules de type intermédiaire (Pl., *a*). En outre, le dimorphisme cellulaire présente des rapports étroits avec le mode de vascularisation (Pl., *b*), et par là avec la corticale (Picard et Vitry, 1964) : les lobules de cellules rhagiochromes sont irrigués par des réseaux de capillaires recevant des vaisseaux artériels; les territoires à cellules hyalochromes ont une riche irrigation veineuse (Picard, 1950; Picard et Vitry, 1959). Les caractères morphologiques et la situation des cellules dans la glande, lorsqu'il y a une systématisation vasculaire nette déterminant une répartition topographique également systématisée des deux types cellulaires, évoquent un rôle plus particulièrement de réserve pour les cellules rhagiochromes et d'excrétion active pour les cellules hyalochromes. Des études histochimiques (Vitry, 1960; 1967 *a*; Vitry, Durand, Chau-Huu et Picard, 1966) et des dosages de catécholamines des territoires rhagiochromes et hyalochromes séparés (Vitry, 1957; 1967 *b*) nous ont permis de montrer l'unicité de fonctionnement des deux types cellulaires : toutes les cellules médullaires sont capables d'élaborer l'adrénaline; les différences de certaines réactions histochimiques (iodate, action du formol ou de la glutaraldéhyde) entre les deux catégories cellulaires sont dues surtout à des différences de concentration des deux principales catécholamines et/ou à des différences de liaison de ces amines à leur support lipoprotéique. Il nous a paru utile de compléter nos observations en étudiant les modifications morphologiques expérimentales de ces types cellulaires. Si l'on ne peut agir sur les conditions liées à la vascularisation même, du moins peut-on essayer de faire varier d'autres facteurs. Certaines expériences ont paru établir la notion d'une électivité de réponse à telle ou telle stimulation de la médullo-surrénale en rapport, apparemment, avec la différenciation des deux types de cellules (Hillarp et Hökfelt, 1954; Eränkö, 1955; Euler, 1956). Nous avons essayé de vérifier si le dimorphisme cellulaire s'accompagnait bien d'une spécificité de comportement. Nous avons utilisé deux espèces chez lesquelles le dimorphisme est particulièrement net, le Chat et le Rat, et nous avons provoqué la déplétion de la surrénale en catécholamines par des chocs obtenus soit par l'insuline, soit par la réserpine, recherchant par ces moyens pharmacologiques l'effet d'un choc et non pas d'une perturbation métabolique contrôlée. Notre choix s'est porté sur ces agents en raison, précisément, du fait que pour les auteurs précités ils détermineraient sélectivement une déplétion soit de l'une, soit de l'autre catégorie cellulaire, de sorte qu'ils nous fournissaient la possibilité de la vérification recherchée.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons utilisé pour ce travail des animaux adultes, de poids variable pour les Chats et de 400 à 500 g pour les Rats (Wistar). Pour les Chats, le nombre d'animaux a été de 17 pour les expériences à l'insuline et 23 pour celles à la réserpine, avec 8 témoins; pour les Rats, il a été de 208 pour les expériences à l'insuline, 92 pour celles à la réserpine et 44 témoins.

1. Insuline. — Afin d'éviter de faire des injections de glucose en cours d'expérience, l'alimentation a été très réduite dès la veille de l'expérience, sans être totalement supprimée; l'eau était donnée à volonté. L'insuline était injectée en une seule fois, par voie sous-cutanée, à la dose de 10 U. I./kg de poids chez les Rats et de 5 U. I./kg chez les Chats. Les animaux étaient sacrifiés après une brève anesthésie à l'éther, par décapitation et les surrénales prélevées immédiatement. Les temps de prélèvement ont été, à partir du moment de l'injection :

— pour les Chats : 3, 5, 6, 8, 9, 15-16, 17, 24, 48, 55 heures;

— pour les Rats : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 24, 29, 30, 34 heures.

2. Réserpine. — L'alimentation a été normale. La réserpine a été injectée en une seule fois, sous-cutanée; la dose a été la même pour les deux espèces, soit 2 mg/kg de poids. Les animaux ont été sacrifiés aux temps suivants, à partir du moment de l'injection :

— pour les Chats : 1, 2, 4, 8, 14, 18, 20, 24, 48 et 67 heures; 5, 7, 15 et 20 jours;

— pour les Rats : 1, 8 et 24 heures; 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 10 jours.

3. Techniques histochimiques. — Les pièces étaient fendues ou coupées en deux, suivant leur taille, puis immergées dans l'une des solutions suivantes :

— iodate de potassium à saturation, 24 heures, suivi de formol 10 %, 24 heures;

— mélange de bichromate et chromate de potassium (bichromate de potassium à 5 %, 10 volumes + chromate de potassium à 5 %, 1 volume) selon Hillarp et Hökfelt (1955), 24 heures, suivi de formol 10 %, 24 heures;

— fixateur de Helly, 8 heures, suivi de bichromate de potassium à 3 %, 15 heures;

— formol 10 % (neutralisé et additionné de chlorure de calcium 1 %), 24 heures, pour l'étude de la réaction de fluorescence d'Eränkö (1952).

Les pièces étaient incluses à paraffine rapidement (6 heures pour l'ensemble des opérations de déshydratation, éclaircissement et inclusion). Les coupes étaient faites systématiquement à 7,5, à 10 et à 15 μ; montage au baume du Canada, sans coloration (pour les mesures histophotométriques) ou après coloration par le bleu de toluidine à pH 4,6, les colorations trichromiques de Masson, de Mallory et de Mallory-Heidenhain. Les courbes des variations de la réaction phéochrome obtenue par les diverses techniques utilisées (iodate, bichromate-chromate, Helly) étaient établies d'après des coupes sans coloration à l'aide de l'Histophotomètre MPE Leitz. Les mesures de la réaction phéochrome sont possibles après inclusion à paraffine, car, contrairement aux premières indications de Hillarp et Hökfelt (1955), cette inclusion n'amène pas de modifications sensibles des réactions à l'iodate et au mélange bichromate-chromate, celles-ci restant comparables entre elles dans des conditions techniques identiques (Picard, Vitry et Chambost, 1958; Vitry, 1960); Falck et Hillarp (1959) aboutissent d'ailleurs à la même conclusion que nous.

Les pièces fixées au formol étaient coupées à congélation et examinées en lumière ultraviolette (appareillage Leitz); les coupes fluorescentes étaient photographiées dans des conditions rigoureusement standardisées. A l'aide d'une cellule photo-électrique et d'un amplificateur très sensible, les différences d'intensité de fluorescence étaient mesurées sur les positifs.

RÉSULTATS

Les descriptions morphologiques sont faites d'après les coupes fixées au Helly et colorées au trichrome de Masson ou de Mallory. La réaction phéochrome est décrite d'après l'ensemble des résultats des diverses techniques utilisées (iodate, bichromate-chromate, Helly); les particularités propres à l'une de ces méthodes, quand il s'en présente, sont signalées. La réaction de fluorescence après formol est également précisée.

A. — Action de l'insuline
(fig. 1 à 6; Pl. *a*, *b*, *c*).

1° *Chat.*

Chez l'animal normal, les plages à cellules rhagiochromes et à cellules hyalochromes sont larges, assez bien limitées et intriquées. Par le mélange bichromate-chromate ou après fixation au Helly, les cordons hyalochromes autour des larges sinus veineux et une grande partie des lobules rhagiochromes montrent une réaction phéochrome plus intense. Après fixation au formol, une forte fluorescence apparaît dans les territoires rhagiochromes : l'aspect est assez comparable à celui obtenu par l'iodate de potassium, avec les mêmes différences d'intensité d'une cellule à l'autre.

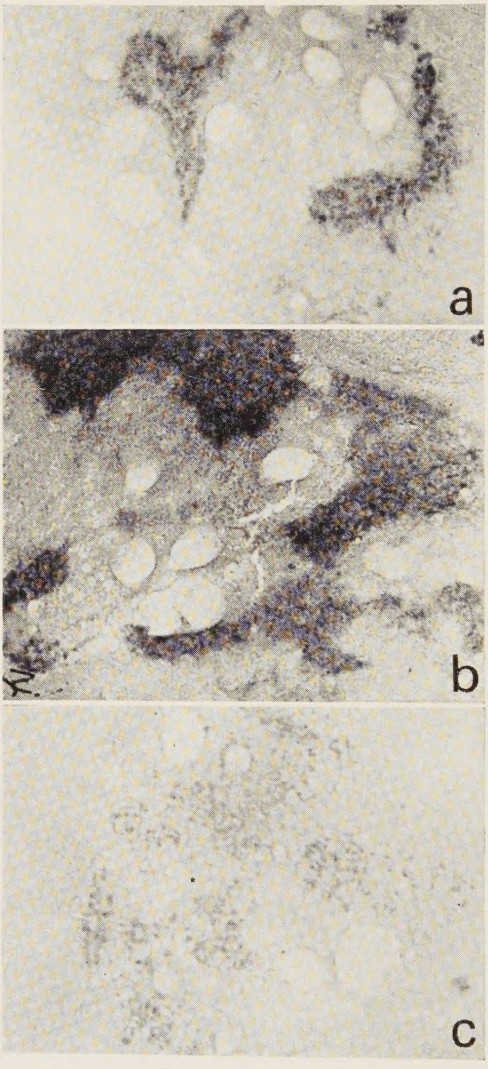


Fig. 1. — Chat; insuline. Réaction à l'iodate : *a)* témoin; *b)* 8 heures après l'injection; *c)* 17 heures après l'injection.

Au cours des premières heures (3h-6h) après l'injection, on note une vaso-dilatation importante. La réaction phéochrome, quelle que soit la méthode employée, est fortement diminuée dans l'ensemble de la médullo-surrénale, surtout en ce qui concerne les cellules hyalochromes (y compris les cordons périveineux) où elle tend à devenir nulle. La micro-vacuolisation devient importante dans les cellules hyalochromes, surtout autour des larges sinus veineux; on observe par endroits des images de cytolyse.

Vers 8 heures-9 heures, la vacuolisation des cellules hyalochromes diminue; le pôle apical de ces cellules montre de nombreuses protubérances se projetant dans la lumière des sinus. Beaucoup de cellules rhagiochromes sont allongées et même polarisées; une chromophilie cytoplasmique apparaît dans de nombreuses cellules des territoires rhagiochromes ainsi qu'une vacuolisation modérée. Les réactions au bichromate-chromate, au Helly et à l'iodate redeviennent importantes, plus fortes que normalement dans les cellules rhagiochromes; pas de cordons périveineux plus réactifs.

Ultérieurement (15 h-17 h), la médullo-surrénale présente un aspect sensiblement homogène : on ne peut distinguer de territoires rhagiochromes; toutes les

cellules ont des caractères intermédiaires et sont modérément chromophiles. La vacuolisation et la lyse cellulaire sont importantes; elles prédominent dans les territoires à irrigation artérielle. La réaction phéochrome, quelle que soit la technique utilisée, et la réaction de fluorescence, sont pratiquement nulles dans toute la glande.

24 heures après l'injection, l'aspect de la glande est redevenu presque normal.

2° *Rat.*

A l'état normal, la médullo-surrénale montre des îlots rhagiochromes petits et nombreux; des cellules intermédiaires et même des cellules hyalochromes sont mêlées aux cellules rhagiochromes au sein de ces lobules. Le reste de la glande est de type hyalochrome, mais assez hétérogène : la réaction phéochrome et la chromophilie cytoplasmique sont variables d'une cellule à l'autre. D'autre part, quelques larges lumières veineuses sont bordées de cellules hyalochromes hautes, nettement polarisées, fortement phéochromes et chromophiles.

Durant les premières heures (2 h-4 h), l'intensité des réactions de mise en évidence des catécholamines diminue sensiblement, surtout dans les territoires hyalochromes. L'hétérogénéité de ces territoires s'accentue par augmentation du nombre des cellules claires. Une vacuolisation importante, mais de courte durée, apparaît dans les deux types cellulaires, prédominante dans les cellules hyalochromes; elle redevient ensuite discrète.

De 6 à 9 heures après l'injection, on assiste à un retour progressif vers un aspect sensiblement normal des réactions histochimiques des catécholamines et de la morphologie des cellules médullaires.

En prolongeant, comme nous l'avons fait, les observations longtemps au-delà de ce stade, on constate que, vers 20 ou 24 heures après l'injection, l'aspect de la médullo-surrénale est à nouveau profondément modifié. Toutes les réactions histochimiques sont fortement diminuées; quelques cellules isolées ou de rares petits

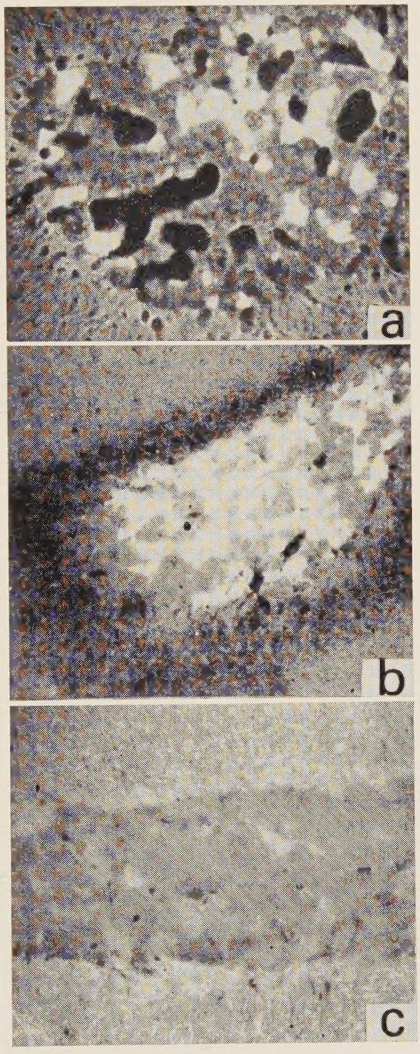


Fig. 2. — Rat; insuline. Réaction de fluorescence après formol: *a)* témoin; *b)* 5 heures après l'injection; *c)* 24 heures après l'injection.

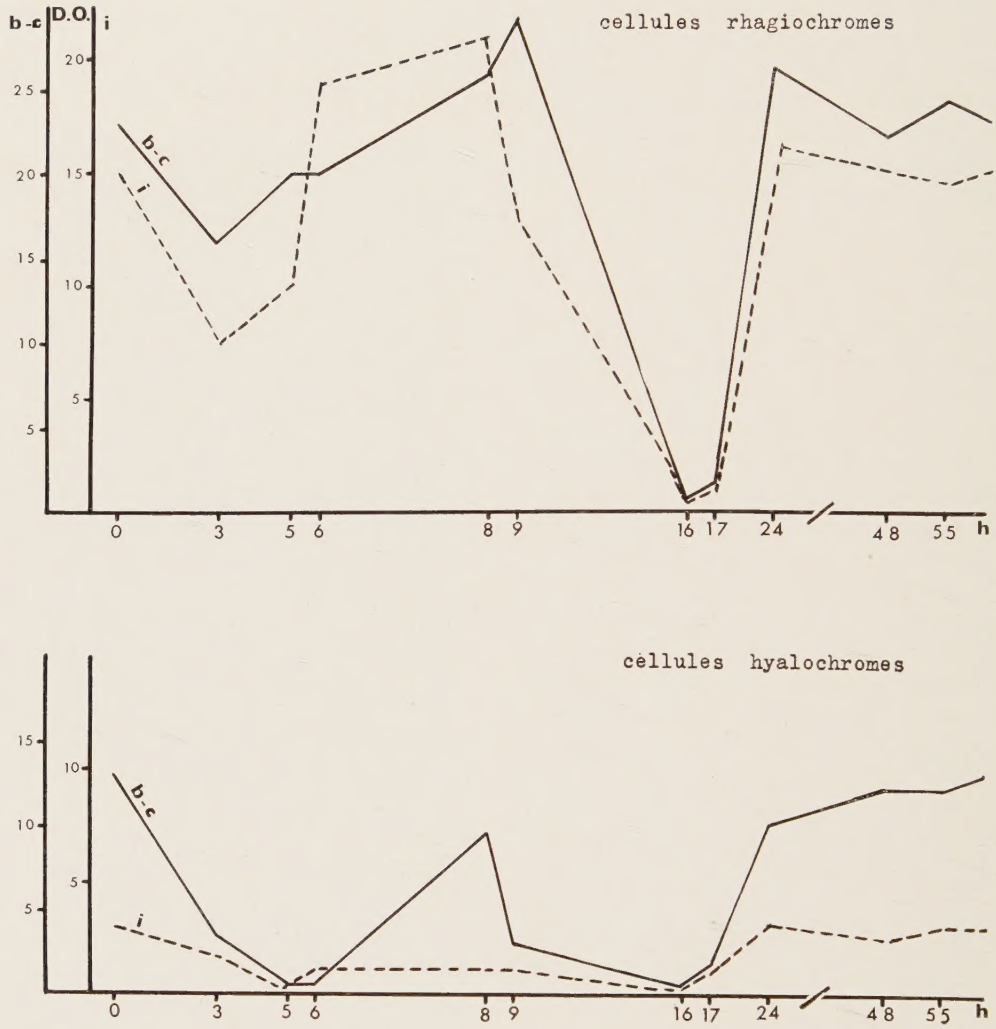


FIG. 3. — Chat; insuline. Courbes histophotométriques de l'intensité des réactions de mise en évidence des catécholamines, en fonction du temps : réaction au mélange bichromate-chromate de potassium *(b-c)* et réaction à l'iodate de potassium *(i)*.

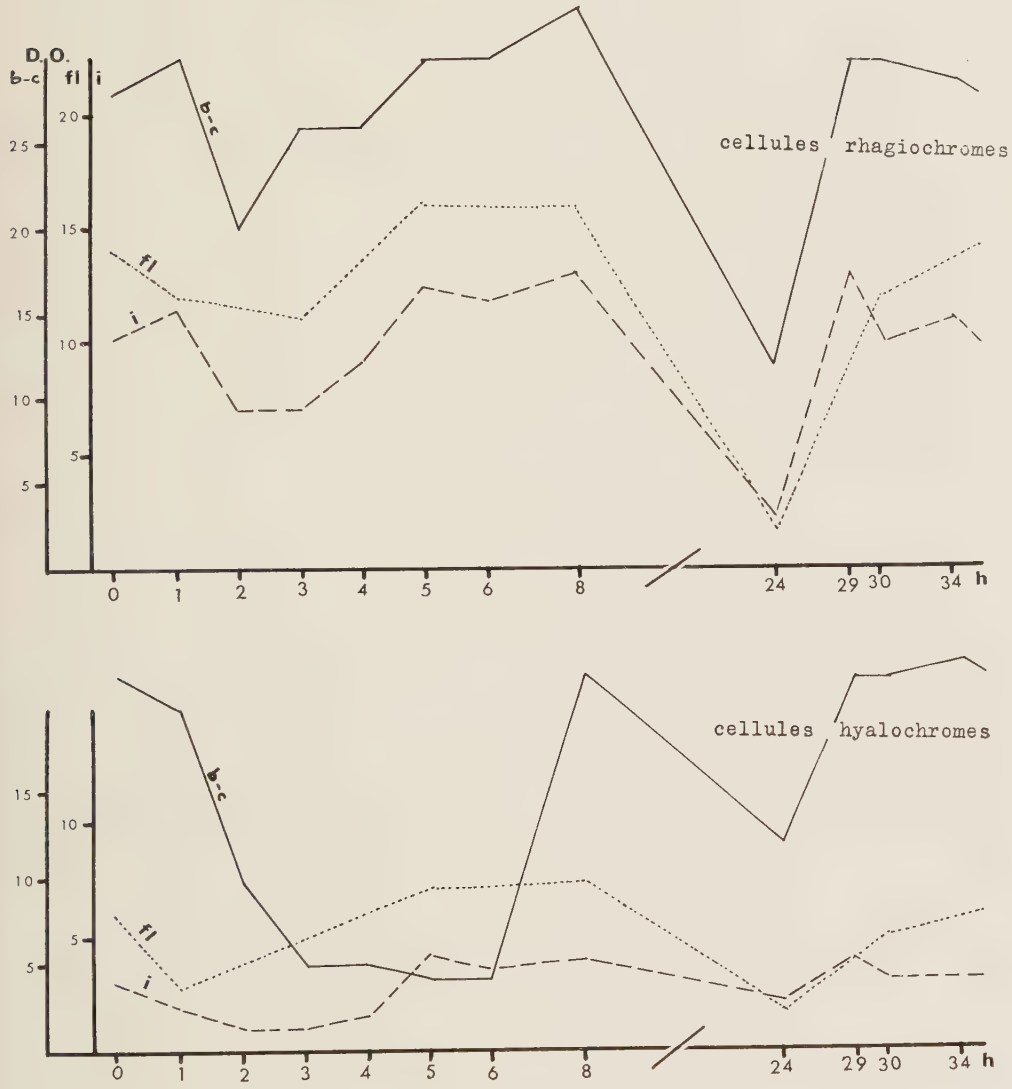


FIG. 4. — Rat; insuline. Courbes histophotométriques de l'intensité des réactions de mise en évidence des catécholamines, en fonction du temps : réaction au mélange bichromate-chromate *(b-c)* ou à l'iodate *(i)* et réaction de fluorescence *(fl)*.

groupes sont encore légèrement phéochromes (bichromate-chromate, iodate). Toutes les cellules sont légèrement chromophiles. Il est très difficile de caractériser la plupart des cellules; certaines

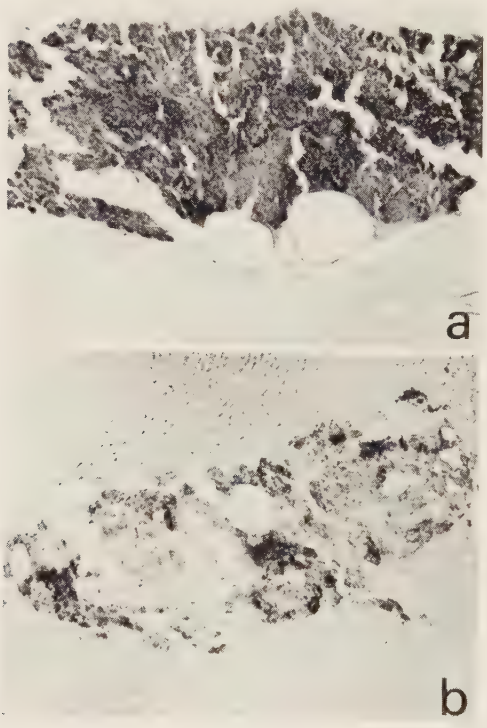


Fig. 5. — Chat; insuline. Réaction au mélange bichromate-chromate de potassium : *a)* témoin; *b)* 3 heures après l'injection.

cependant paraissent se rapprocher du type rhagiochrome, d'autres du type hyalochrome. L'ensemble de la médullo-surrénale donne l'impression d'un certain monomorphisme cellulaire, peut-être de type intermédiaire.

La récupération de l'aspect normal semble être progressive; 30 heures après l'injection, les réactions histochimiques et la morphologie de la médullaire sont sensiblement normales.

B. — Action de la réserpine (fig. 7 à 11; Pl. *d, e, f*).

1° *Chat.*

Après une augmentation passagère, 1 heure après l'injection, de la réaction phéochrome dans l'ensemble de la médullo-surrénale, par les diverses techniques utilisées, on observe ensuite (2 h-4 h) une diminution de cette réaction dans les deux types cellulaires. D'autre part, les territoires hyalochromes et rhagiochromes deviennent mal limités. Les cellules rhagiochromes sont alors beaucoup moins nombreuses que normalement et largement mêlées à des cellules chromophiles (lilas clair) mais sans réaction phéochrome, ou à des cellules peu chromophiles et légèrement phéochromes; en

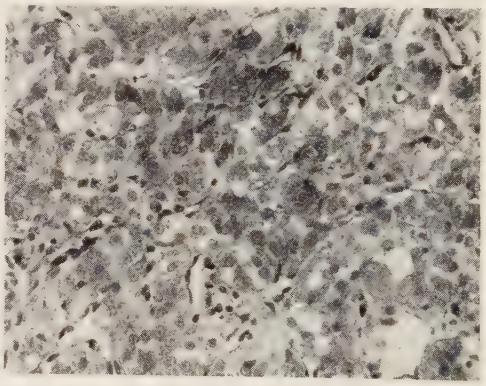


Fig. 6. — Chat; insuline, 17 heures après l'injection. Fix. Helly, coloration trichromique de Masson; aspect monomorphe des cellules, vacuolisation.

outre, les cellules primitivement rhagiochromes ont une tendance à la polarisation. Les cellules hyalochromes sont au contraire moins polarisées que normalement, moins chromophiles et souvent

moins phéochromes. Les cellules médullo-surrénaliennes évoluent donc (4 h) vers un état intermédiaire légèrement polarisé, légèrement chromophile et phéochrome, mais difficile à classer dans l'une ou l'autre catégorie.

8 heures après l'injection, la délimitation des territoires rhagiochromes et hyalochromes est malaisée; elle devient impossible au bout de 20 heures. A ce stade, l'ensemble de la médullaire présente un aspect morphologique assez homogène; les cellules ont une chromophilie modérée et ne sont pas polarisées. La réaction phéochrome est fortement diminuée. Il persiste encore quelques rares cellules rhagiochromes et cordons hyalochromes périveineux typiques. Les sinus veineux paraissent plus nombreux et dilatés.

De 24 heures à 67 heures après l'injection, l'ensemble de la glande est assez homogène, avec monomorphisme cellulaire. Toutes les réactions de mise en évidence des catécholamines sont pratiquement négatives. Il s'est développé une vacuolisation et une cytolyse importantes, plus marquées semble-t-il dans les régions où se trouvaient les cellules rhagiochromes. La chromophilie de toutes les cellules médullaires est toujours présente; au stade de 67 heures, on observe une plage juxtanucléaire plus fortement chromophile.

Du 5e au 7e jour, l'aspect cesse d'être homogène; des zones respectivement hyalochromes et rhagiochromes réapparaissent, mais sont encore hétérogènes et mal limitées, même par la technique de fluorescence. La réaction phéochrome est diffuse mais paraît plus marquée dans les territoires rhagiochromes; la chromophilie persiste dans l'ensemble des cellules, donnant un aspect orangé aux cellules rhagiochromes par superposition des colorants cytoplasmiques et de la réaction phéochrome. Les cellules rhagiochromes montrent la présence de goutte-

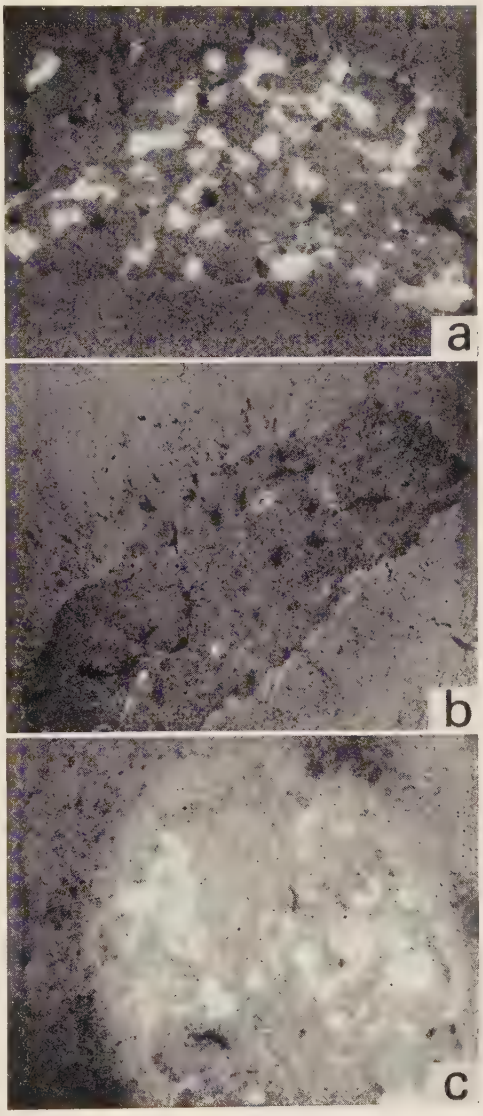


FIG. 7. — Rat; réserpine. Fluorescence après formol : *a)* témoin; *b)* 24 heures après l'injection; *c)* 5 jours après l'injection.

lettes hyalines abondantes et beaucoup d'entre elles sont plus ou moins polarisées, alors que de nombreuses cellules hyalochromes ne présentent pas encore nettement ces caractères. La vacuolisation a pratiquement disparu.

15 et 20 jours après, l'aspect de la médullo-surrénale redevient très progressivement normal.

2° *Rat.*

Durant les premières heures (1 h-8 h), les îlots rhagiochromes deviennent rares et difficiles à distinguer; leur réaction phéochrome est diminuée; une légère chromophilie apparaît. Dans les territoires hyalochromes, on voit augmenter la réaction phéochrome et la généralisation du type palissadique fortement phéochrome. Les sinus veineux sont dilatés.

Au bout de 24 heures, on assiste à une vacuolisation généralisée à toute la médullo-surrénale, avec cytolyse importante. Les îlots rhagiochromes ont pratiquement disparu; la réaction de fluorescence est pratiquement négative. Parfois, quelques rares îlots sont décelables par leur faible réaction phéochrome, mais leur cytoplasme est chromophile.

Les 3e et 4e jours, la vacuolisation tend à disparaître, mais l'ensemble de la médullaire présente un aspect sensiblement homogène, sans distinction morphologique et histochimique possible entre les cellules rhagiochromes et les cellules hyalochromes : aspect bigarré très marqué, dû à de fortes variations d'une cellule à l'autre de la réaction phéochrome et de la chromophilie cytoplasmique. Quelques cordons palissadiques hyalochromes périveineux et quelques très

---

PLANCHE

a. Rat. Fixation au Helly, coloration trichromique de Masson. Cellules intermédiaires à tendance rhagiochrome (îlots clairs) ou hyalochrome (cellules chromophiles).

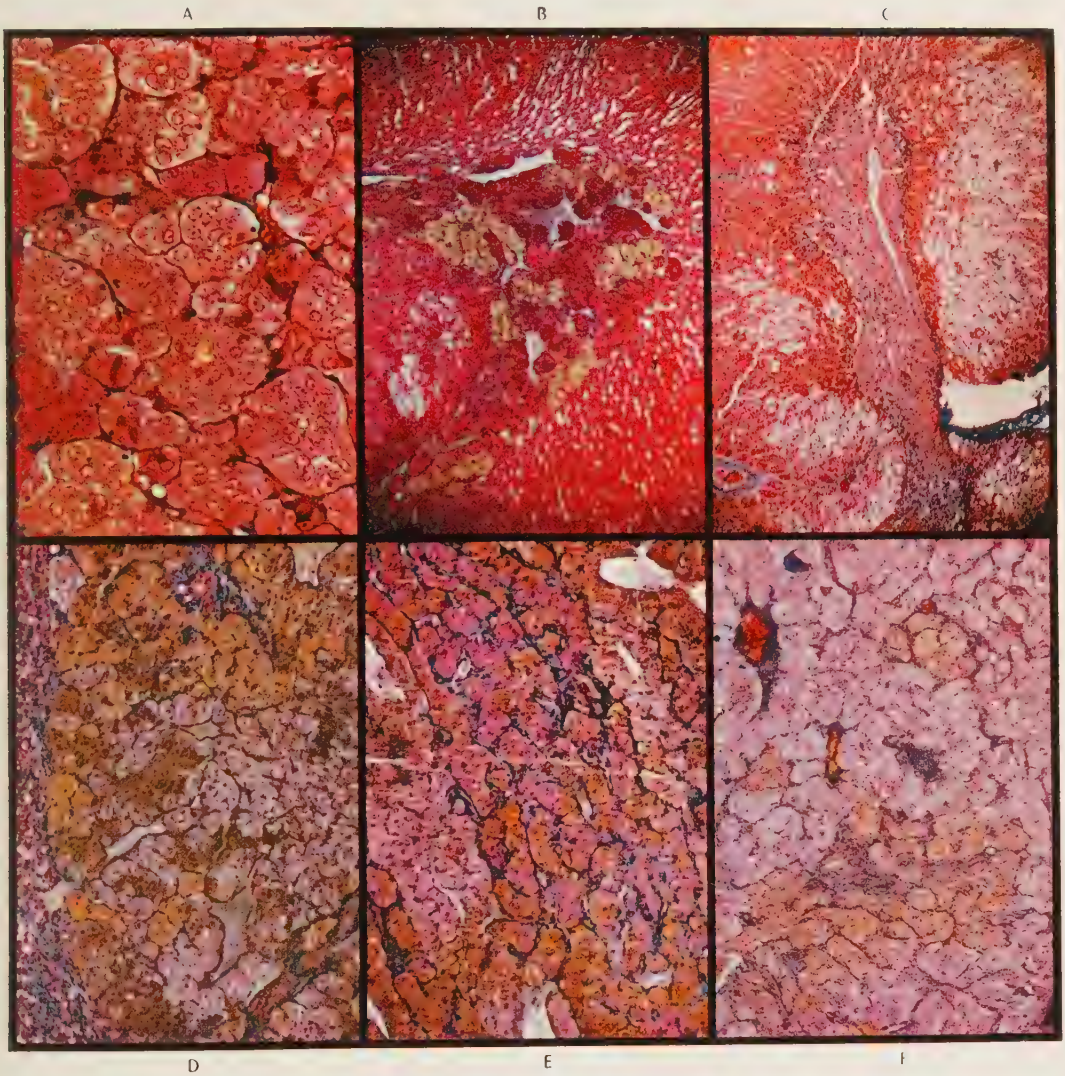
b. Chat. Fixation au Helly, coloration au Mallory-Heidenhain. Territoires rhagiochromes (jaune vif) et hyalochromes (rouge sombre) intriqués. Noter l'aspect dense des groupes à cellules rhagiochromes et la présence de larges sinus veineux dans les régions à cellules hyalochromes.

c. Chat. Insuline, 15 h 30 après l'injection. Fix. Helly, coloration trichromique de Masson. Disparition du dimorphisme; chromophilie de l'ensemble de la médullaire.

d. Chat. Réserpine, 1 heure après l'injection. Fix. Helly, coloration trichromique de Masson. Polymorphisme cellulaire très marqué; inflexion vers le type hyalochrome des cellules médullaires.

e. Chat. Réserpine, 2 heures après l'injection. Fix. Helly, Coloration trichromique de Masson. Territoire à cellules rhagiochromes : disparition partielle de la réaction phéochrome, apparition de la chromophilie cytoplasmique, allongement et polarisation de la plupart des cellules. Territoires à cellules hyalochromes visibles en haut (à gauche) et en bas (à droite).

f. Chat. Réserpine, 8 heures après l'injection. Fix. Helly, coloration Mallory. Territoire rhagiochrome : cellules rhagiochromes peu nombreuses; aspect typiquement hyalochrome (cordons palissadiques autour de larges sinus) des cellules intermédiaires et d'une partie des cellules rhagiochromes.



A

RAT - Fixation au Helly, coloration trichromique de Masson. Cellules intermédiaires à tendance rhagiochrome (îlots clairs) ou hyalochrome (cellules chromophiles).

B

CHAT - Fix. au Helly, color. au Mallory-Heidenhain. Territoires rhagiochromes (jaune vif) et hyalochromes (rouge sombre) intriqués. Aspect dense des groupes à cellules rhagiochromes et larges sinus veineux dans les régions à cellules hyalochromes.

C

CHAT - Insuline, 15 h. 30 après l'injection — Fix. Helly, color. trichromique de Masson. Disparition du dimorphisme ; chromophilie de l'ensemble de la médullaire.

D

CHAT - Réserpine, 1 h. après l'inj. Fix. Helly, color. trichromique de Masson. Polymorphisme cellulaire très marqué ; inflexion vers le type hyalochrome des cellules médullaires.

E

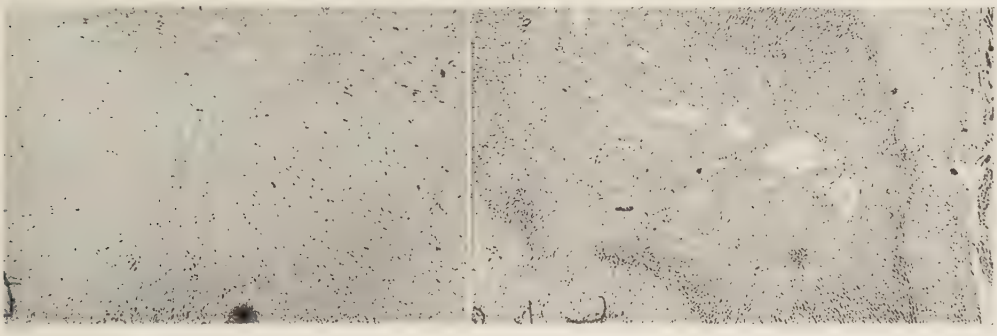
CHAT - Réserpine. 2 h. après l'inj. Fix. Helly, color. trich. de Masson Territoire à cellules rhagiochromes : disparition partielle de la réaction phéochrome, apparition de la chromophilie cytoplasmique, allongement et polarisation de la plupart des cellules. Territoires à cellules hyalochromes en haut à droite et en bas.

F

CHAT Réserpine, 8 h. après l'inj. Fix. Helly color. Mallory. Territoire rhagiochrome : cellules rhagiochromes peu nombreuses ; aspect typiquement hyalochrome (cordons palissadiques autour de larges sinus) des cellules intermédiaires et d'une partie des cellules rhagiochromes

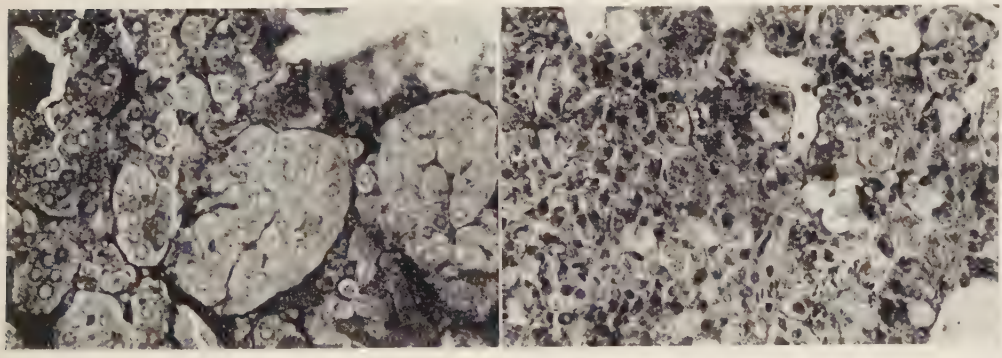
rares petits groupes cellulaires, vraisemblablement rhagiochromes, plus phéochromes, ressortent sur l'ensemble faiblement réactif de la glande. La réaction à l'iodate est modérée, mais homogène.

de la glande est constitué de cellules du type hyalochrome, chromophiles et assez fortement phéochromes, bourrées de gouttelettes hyalines, mêlées à des cellules claires et peu phéochromes. La réaction



b *a*

Fig. 8. — Chat; réserpine. Réaction à l'iodate de potassium, 67 heures après l'injection *(a)*; réaction au mélange bichromate-chromate de potassium, 48 heures après l'injection *(b)*.



a *b*

Fig. 9. — Rat; réserpine. Fix. Helly, coloration trichromique de Masson : *a)* témoin; *b)* 24 heures après l'injection.

De 5 à 8 jours après l'injection, l'aspect bigarré disparaît progressivement. On assiste à la réapparition d'un nombre croissant de cellules rhagiochromes, mais ces cellules restent peu groupées. Le reste

phéochrome et la réaction de fluorescence sont passagèrement augmentées (5e jour), puis se régularisent progressivement.

Au 10e jour, la médullo-surrénale présente un aspect presque normal.

[PLANCHE.]

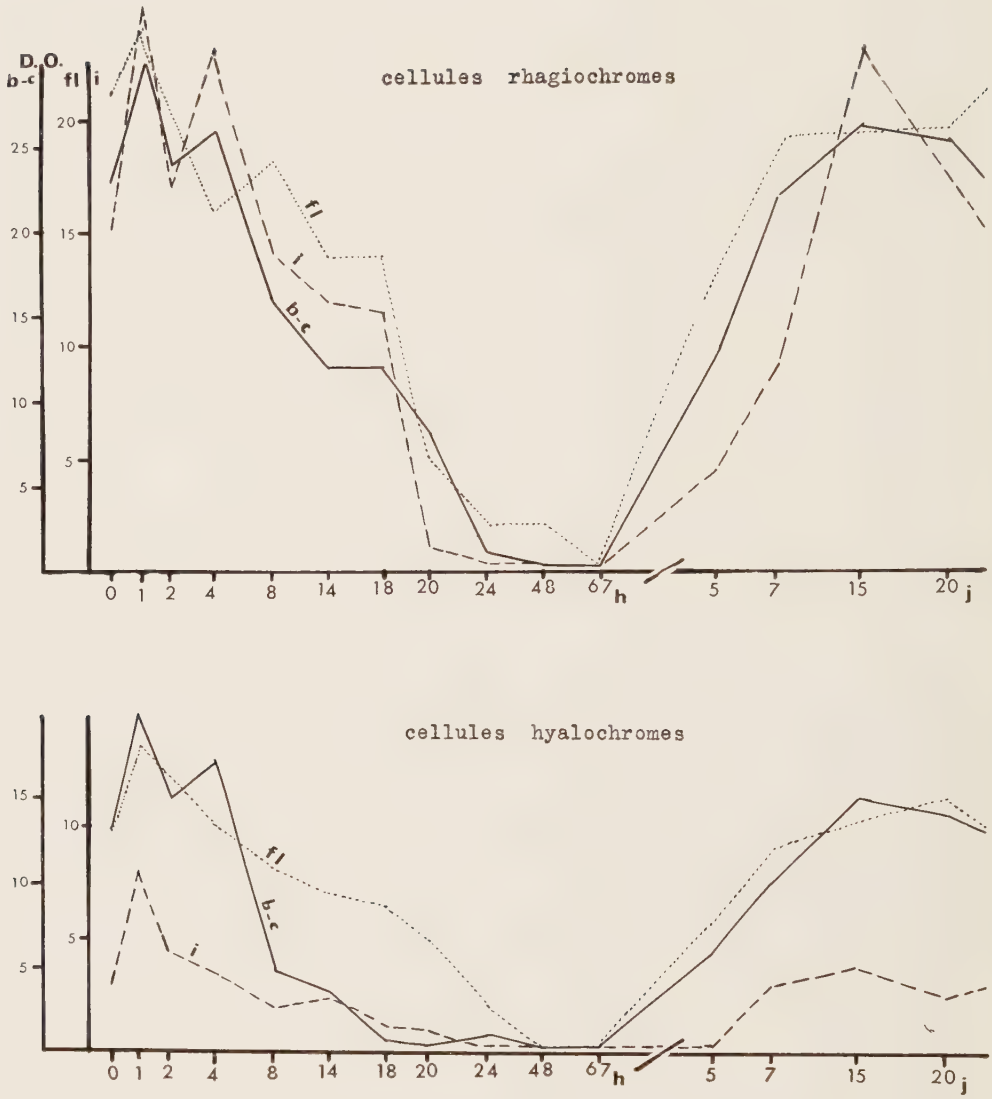


Fig. 10. — Chat; réserpine. Courbes histophotométriques de l'intensité des réactions de mise en évidence des catécholamines, en fonction du temps : réaction au mélange bichromate-chromate *(b-c)* ou à l'iodate *(i)* et réaction de fluorescence *(fl)*.

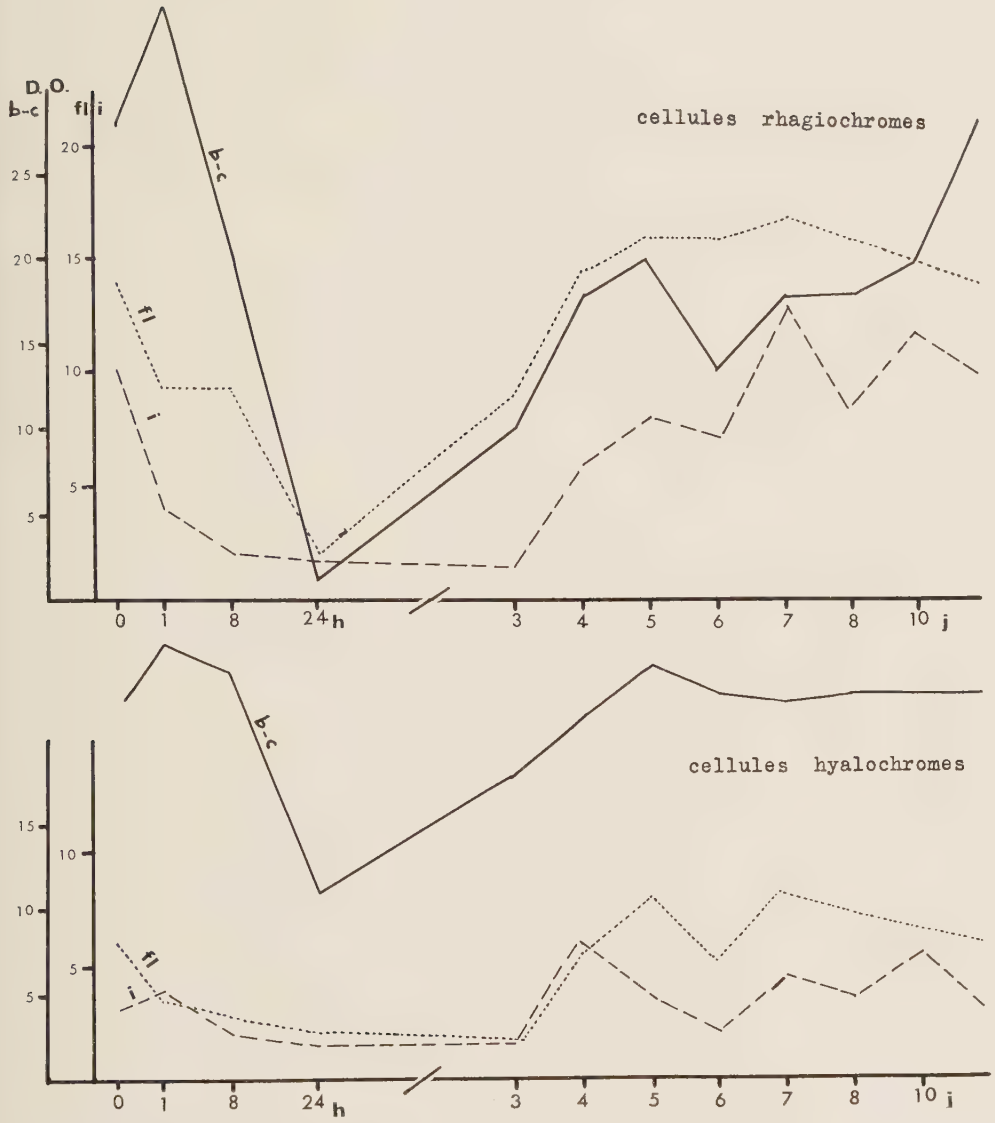


FIG. 11. — Rat; réserpine. Courbes histophotométriques de l'intensité des réactions de mise en évidence des catécholamines, en fonction du temps : réaction au mélange bichromate-chromate *(b-c)* ou à l'iodate *(i)* et réaction de fluorescence *(fl)*.

DISCUSSION

Des résultats que nous venons d'exposer, il se dégage une grande analogie de comportement de la médullo-surrénale dans les deux types d'expériences : nous avons une baisse de toutes les réactions histochimiques de mise en évidence des catécholamines dans *toutes* les cellules médullaires à certains stades, et des modifications morphologiques traduisant une *évolution d'un type cellulaire vers l'autre* (évolution des cellules rhagiochromes vers le type hyalochrome ou des deux types cellulaires vers un type intermédiaire). Nos observations sur les modifications consécutives à un choc insulinique, dont une partie a fait l'objet d'une note préliminaire (Vitry, Chambost et Durand, 1963), ne confirment pas entièrement celles de Hillarp et Hökfelt (1954) ou d'Eränkö (1955 *a*) qui n'avaient pas noté de baisse des réactions histochimiques dans les cellules rhagiochromes; précisons cependant que ces auteurs n'ont considéré qu'une phase (vers 6 heures après l'injection). Or l'étude des variations des taux de l'adrénaline et de la noradrénaline dans la médullo-surrénale du Rat, en fonction du temps, montre une élévation pour les deux catécholamines 2 heures après l'injection, puis une baisse au bout de 6 à 8 heures et un retour aux taux normaux en 48 ou 72 heures (Burn, Hutcheon et Parker, 1950; Hökfelt, 1951; Outschoorn, 1952). Chez le Lapin (Bertler, Hillarp et Rosengren, 1960), dont la médullo-surrénale ne contient que de l'adrénaline à l'état normal, la noradrénaline apparaît 2 heures après l'injection d'insuline, puis le taux des deux catécholamines diminue au bout de 6 heures pour remonter ensuite; la noradrénaline ne disparaît que lorsque la glande reprend son aspect normal. Nos propres dosages (observations inédites), chez le Rat, nous ont montré une augmentation importante du taux de noradrénaline dans la médullo-surrénale, 5 à 6 heures après l'injection d'insuline, tandis que le taux d'adrénaline s'abaisse sensiblement; à 20 heures, les taux des deux catécholamines sont légèrement inférieurs à la normale. Les courbes des modifications d'intensité des réactions histochimiques dans nos expériences sont conformes à ces variations, et correspondent bien aux élévations passagères du taux de noradrénaline. Avec la réserpine, la dose utilisée entraîne une déplétion importante des catécholamines, d'où une disparition pratiquement complète de la réaction phéochrome (bichromate-chromate, Helly, iodate) et de la réaction de fluorescence dans toutes les cellules médullaires. Au cours de la restauration, chez le Rat, contrairement aux descriptions d'Eränkö et Hopsu (1961), il y aurait une augmentation de la synthèse de la noradrénaline (Callingham et Mann, 1962); cela semble en accord avec les résultats de Bianchi et Fargier (1962) chez le Chien, montrant l'apparition de dopamine 2 heures après l'injection de réserpine. Il semble donc que la biosynthèse adrénalinique se poursuive et qu'elle soit même augmentée au cours de la régulation de la fonction médullo-surrénalienne consécutive à l'action de la réserpine; l'allure de nos courbes est conforme à ces données. L'existence d'une biosynthèse active des catécholamines est d'ailleurs confirmée, même simultanément au maximum de déplétion, par les

observations en microscopie électronique, lors de la restauration après choc insulinique (Smitten, 1965; Cotte, Michel-Bechet, Picard et Haon, 1966) ou après injection de réserpine (Cotte, Monneron, Michel-Bechet et Picard, 1965).

Des modifications morphologiques accompagnent les variations des taux de catécholamines : évolution des cellules rhagiochromes vers le type hyalochrome (allongement des cellules, polarisation, chromophilie cytoplasmique) vers 8 ou 9 heures après l'injection d'insuline (au moment où les réactions histochimiques paraissent traduire une intense synthèse des catécholamines), ou au cours des premières heures et lors de la restauration (5 à 7 jours) dans les expériences à la réserpine. En outre, après injection de réserpine, on note des altérations cellulaires importantes, portant surtout sur le matériel membranaire. La section des nerfs splanchniques diminue généralement l'intensité de la réaction chez certaines espèces : de sorte que le mécanisme de l'action de la réserpine paraît double, central et périphérique (Monneron, 1963; Picard et Vitry, 1964). C'est surtout l'incorporation des amines dans les grains qui devient impossible sous l'effet de la réserpine, empêchant tout stockage par la cellule médullo-surrénalienne; ainsi s'explique la biosynthèse active qui s'installe au cours des premières heures, pour compenser l'absence de fixation ou la fuite des catécholamines et qui se traduit, en microscopie optique, par une dilatation des sinus veineux et une inflexion des cellules rhagiochromes vers le type hyalochrome (comme au cours du choc insulinique), mais avec diminution progressive des réactions de mise en évidence des catécholamines (la perte en amines dépasse la synthèse), après une période d'activité intense de la glande, il paraît s'installer une phase d'épuisement où la biosynthèse est débordée, tout en restant cependant active comme le montrent les observations en microscopie électronique; cette phase est moins longue après le choc insulinique qu'après l'injection de réserpine, celle-ci déterminant des altérations cellulaires profondes qui doivent être réparées. Au cours de cette phase, on voit s'effacer les critères de distinction des cellules rhagiochromes et hyalochromes; on aboutit à un aspect monomorphe de la glande avec chromophilie de toutes les cellules et absence des réactions phéochrome et de fluorescence.

En somme, les modifications des cellules médullaires semblent plus importantes dans une catégorie cellulaire ou l'autre suivant l'agent de stimulation considéré, paraissant ainsi, au premier abord, confirmer l'hypothèse d'une spécificité de réponse des types cellulaires à des stimulations déterminées; en fait, il s'agit d'une réponse prédominante et non exclusive à un moment seulement des séquences des phénomènes réactionnels observés, et ce caractère est lié à l'état fonctionnel de la cellule considérée. En effet, les cellules hyalochromes seront plus particulièrement intéressées par les premiers phénomènes du choc insulinique où l'on obtient la fourniture de l'hormone médullo-surrénalienne, l'adrénaline, tandis que les cellules rhagiochromes subiront de façon plus précoce et plus marquée les perturbations profondes du processus de stockage dans les expériences avec la réserpine; ces faits sont en accord avec les conclusions, rappelées plus haut, sur la fonction probable des deux catégories cellulaires, telle qu'elle ressort de l'étude morphologique et des rapports avec les vaisseaux des cellules médullaires (Picard et Vitry,

1959, 1964). La plupart des modifications observées dans la médullo-surrénale dépassent d'ailleurs cette simple réactivité fonctionnelle plus développée dans telle ou telle cellule suivant sa position dans la glande, car elles sont liées à des remaniements importants dus à une resynthèse active; nous avons vu plus haut les différentes phases de ces manifestations réactionnelles, faisant intervenir les deux types cellulaires; elles sont fondamentalement les mêmes quel que soit l'agent considéré. La synthèse des catécholamines par la cellule médullo-surrénalienne est d'ailleurs en partie sous la dépendance de mécanismes locaux, puisque la section des nerfs splanchniques, effectuée après déplétion des réserves par la réserpine, n'empêche pas la restauration du taux des catécholamines, à un niveau toutefois plus bas que dans la glande intacte (Kroneberg et Schümann, 1959).

En ce qui concerne les autres agents utilisés dans l'étude de la médullo-surrénale, il est important de préciser que l'on observe des modifications des deux principales catécholamines et souvent des deux catégories cellulaires, ou des évolutions morphologiques ou histochimiques d'un type cellulaire vers l'autre : la nicotine, chez le Rat, entraîne des modifications du taux de noradrénaline (Eränkö, 1955 *b*) ou de l'adrénaline (*in* Olivereau, 1959) avec apparition d'une réaction des phosphatases acides dans les cellules rhagiochromes, analogue à celle qui n'existe normalement que dans les cellules hyalochromes. Le pentylènetétrazol (cardiazol) (Monneron, 1963), chez le Hamster, produit une disparition rapide de la réaction phéochrome des deux types cellulaires et de la chromophilie des cellules hyalochromes. Le travail musculaire, chez le Rat, amène une forte diminution du taux de l'adrénaline et une augmentation de celui de la noradrénaline de la glande dans les expériences brèves (Hökfelt, 1951), une perte presque totale des catécholamines avec disparition de la réaction phéochrome et de la réaction de fluorescence de toute la glande dans les expériences durant quelques heures (Eränkö et Härkönen, 1961); dans les expériences plus longues, on note une restauration progressive du taux des catécholamines et des réactions histochimiques, avec cependant une élévation brutale, au 3e jour, des réactions de mise en évidence de la noradrénaline (iodate, fluorescence) dans les cellules hyalochromes (Eränkö et Härkönen, 1961.) Par excitation des nerfs splanchniques (West, 1951; Hollard et Schümann, 1956; Comline et Silver, 1961), on observe une libération importante d'adrénaline, mais toujours accompagnée d'une proportion variable de noradrénaline; les taux excrétés dépassent de beaucoup la perte en catécholamines de la glande : l'adrénalinogenèse est donc augmentée. Nous-même (observations inédites) avons eu l'occasion d'examiner les surrénales de trois chats dont on avait stimulé, de façon brève, les nerfs splanchniques d'un côté, la glande controlatérale servant de témoin; nous avons noté une réaction à l'iodate et une réaction de fluorescence intenses de toute la glande stimulée, la glande témoin ne montrant pas de modifications. A l'opposé de ces diverses expériences, l'observation des médullo-surrénales d'animaux en état d'hibernation montre des glandes en hypofonctionnement; dans ce cas, la réaction phéochrome augmente d'intensité dans toute la glande (Kayser et Aron, 1950); chez le Hérisson, la réaction à l'iodate devient alors positive dans toutes les cellules, effaçant le dimorphisme qui

caractérisait la glande de l'animal éveillé (Allara, 1957); le stockage de catécholamines se fait donc bien surtout sous la forme de noradrénaline. Chez cet animal, on obtient donc l'inverse de ce qui avait été observé dans les expériences de stimulation : une médullo-surrénale au repos tend à voir disparaître le dimorphisme cellulaire au profit du type rhagiochrome, alors qu'une stimulation augmente le nombre de cellules de type hyalochrome.

L'étude des dosages des catécholamines et des réactions histochimiques de la médullo-surrénale au cours de ces nombreuses expériences montre donc que la réponse fonctionnelle de la glande est essentiellement ou exclusivement la fourniture d'adrénaline, la noradrénaline pouvant être excrétée accessoirement et en plus petite quantité. Les mécanismes physiologiques régulateurs de la médullo-surrénale concernent exclusivement la fourniture de l'adrénaline (Cier et Klepping, 1957; Malmejac, 1959). Rappelons qu'après surrénalectomie, on ne trouve plus d'adrénaline dans les urines, tandis que le taux de noradrénaline urinaire reste normal : l'adrénaline provient donc de la médullo-surrénale, et la noradrénaline, à l'état normal, n'est pas fournie par cette glande mais par le système nerveux périphérique et les autres paraganglions (Euler, 1956; Crawford et Law, 1958; Leduc, 1961).

Ainsi, la médullo-surrénale présente les mêmes modifications fondamentales morphologiques et histochimiques, quel que soit l'agent considéré : il n'y a pas de spécificité d'agent de stimulation en rapport avec le dimorphisme cellulaire; il y a une réponse globale de la glande, faisant intervenir systématiquement les deux types cellulaires, avec des remaniements plus ou moins importants liés essentiellement à une reconstitution des réserves. La fonction de la cellule médullo-surrénalienne est l'élaboration et l'excrétion de l'adrénaline, mais le stockage hormonal se fait en partie sous la forme de noradrénaline. Suivant sa place dans le cycle fonctionnel d'élaboration ou d'excrétion, de repos ou d'activité, et suivant les conditions locales (rapport avec la corticale, avec la vascularisation), la cellule médullaire présentera l'aspect dit rhagiochrome ou l'aspect dit hyalochrome. D'ailleurs, seulement quelques groupes de cellules rhagiochromes présentent toutes les caractéristiques attribuées à cette catégorie cellulaire; à l'opposé, seuls certains cordons palissadiques périveineux sont typiquement hyalochromes; entre ces deux catégories extrêmes, se placent tous les intermédiaires se rapprochant plus ou moins de l'un ou de l'autre type cellulaire. Le dimorphisme cellulaire de la médullo-surrénale ne paraît donc pas représenter au sens propre du terme une différenciation cellulaire, liée à une élaboration préférentielle ou exclusive d'adrénaline ou de noradrénaline, mais il caractérise les différentes modalités du fonctionnement fondamentalement identique de la cellule médullo-surrénalienne.

RÉSUMÉ

Le comportement des deux catégories cellulaires de la médullo-surrénale, cellules *rhagiochromes* (ou cellules iodate-positives, dites « à noradrénaline ») et cellules *hyalochromes* (ou cellules iodate-négatives, dites « à adrénaline »), à l'égard d'un choc insulinique ou de l'action de la réserpine, a été observé chez le Chat et le Rat. L'étude de la

morphologie et des réactions histochimiques de mise en évidence des catécholamines a montré une grande analogie entre ces deux types d'expériences. L'aspect réactionnel de la glande se manifeste par une synthèse accrue des catécholamines : augmentation des réactions histochimiques, principalement celles révélant la noradrénaline, et généralisation du type hyalochrome (cellules hautes, polarisées et chromophiles), avec transformation d'une grande partie des cellules rhagiochromes (cellules globuleuses et chromophobes) vers ce type cellulaire actif. Une phase d'épuisement s'intercale dans ces manifestations réactionnelles : les réactions histochimiques sont alors toutes faibles ou négatives, et la morphologie des cellules est intermédiaire entre les deux types extrêmes, dans toute la glande. Ces résultats sont en accord avec les dosages des catécholamines. Il n'y a donc pas de spécificité d'agent de stimulation en rapport avec le dimorphisme cellulaire; ce dernier ne traduit pas une élaboration exclusive d'adrénaline ou de noradrénaline suivant la catégorie cellulaire considérée, mais deux aspects fonctionnels différents, localement fixés, de la cellule médullo-surrénalienne : le type hyalochrome traduit une excrétion active d'adrénaline, le type rhagiochrome plutôt une mise en réserve des catécholamines.

Nous remercions M. Naquet qui a eu l'obligeance de réaliser, pour nous, les expériences de stimulation du splanchnique chez le Chat, et M. Briolle, de l'Institut de Photographie de la Faculté, qui nous a aidé dans la réalisation de l'iconographie et des mesures photométriques de fluorescence.

SUMMARY

The behaviour of both adrenal medulla cell types, namely *rhagiochrome* cells (i.e. iodate-positive or « norepinephrine » cells) and *hyalochrome* cells (i.e. iodate-negative or « epinephrine » cells) has been investigated in Cat and Rat submitted to insulin shock and to reserpine. Both experimental procedures resulted in very similar changes of the morphological features and of the histochemical reactions for catecholamines. These changes point toward an increased synthesis of catecholamines : histochemical reactions are enhanced, mainly for norepinephrine; the hyalochrome cell type (columnar chromophil cells) becomes predominant, and a large number of the rhagiochrome cells (round shaped and chromophobe) are converted into the hyalochrome and very active cell type. In the course of this reactive process, a temporary stage of exhaustion takes place, during which the histochemical reactions become weak or negative, and the morphological features of the cells in the whole gland are intermediary between the characteristic cell types. These results fit satisfactorily with biochemical determination of catecholamines published separately (Vitry, 1967, *b*), showing that both epinephrine and norepinephrine are present in hyalochrome as well as in rhagiochrome cells. It may be concluded that there is no specific response to a given stimulating agent in connection with one or the other type of cells; so that cell dimorphism of the adrenal medulla does not mean an exclusive, specialised secretion of either epinephrine or norepinephrine by each cell type, but indicates that the medullary cell displays different functional aspects depending upon it's localization in the glandular parenchyma : the hyalochrome type or aspect is related to a state of active epinephrine secretion, whereas the rhagiochrome type corresponds to storage of catecholamines (the nature of which may be different according to the animal species).

BIBLIOGRAPHIE

ALLARA (E.), 1957. — Adrenalina e noradrenalina nella midollare surrénale del Riccio ibernante. *Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, **33**, 259.

BERTLER (Å.), HILLARP (N.-Å.) et ROSENGREN (E.), 1960. — Some observations on the synthesis and storage of catecholamines in the adrenaline cells of the suprarenal medulla. *Acta physiol. scand.*, **50**, 124-131.

BIANCHI (M.) et FARGIER (M. C.), 1962. — Etude dans le temps de l'effet de la réserpine sur la médullo-surrénale. *C. R. Soc. de Biol.*, **156**, 1797-1802.

BURN (J. H.), HUTCHEON (D. E.) et PARKER (R. H. O.), 1950. — Adrenaline and noradrenaline in the suprarenal medulla after insulin. *Brit. J. Pharmacol.*, **5**, 417-423.

CALLINGHAM (B. A.) et MANN (M.), 1962. — Depletion and replacement of the adrenaline and noradrenaline contents of the rat adrenal gland, following treatment with reserpine. *Brit. J. Pharmacol.*, **18**, 138-149.

CIER (J. F.) et KLEPPING (J.), 1957. — Le système nerveux adrenalino et noradrenalino-sécréteur et les conditions physiologiques de la mise en jeu. *In :* L'adrénaline et la noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostasiques; Colloque National C. N. R. S., Lyon, 159-173.

COMLINE (R. S.) et SILVER (M.), 1961. — The release of adrenaline and noradrenaline from the adrenal glands of the fœtal sheep. *J. Physiol. (London)*, **156**, 424-444.

COTTE (G.), MICHEL-BECHET (M.), PICARD (D.) et HAON (A. M.), 1966. — Cytophysiologie ultrastructurale de la médullo-surrénale et hypoglycémie insulinique. *C. R. Ass. Anat.*, **131**, 301-309.

COTTE (G.), MONNERON (A.), MICHEL-BECHET (M.) et PICARD (D.), 1965. — Effets de la réserpine sur la médullo-surrénale du hamster doré. *C. R. Ass. Anat.*, **125**, 485-493.

CRAWFORD (T. B. B.) et LAW (W.), 1958. — The urinary excretion of adrenaline and noradrenaline by rats under various experimental conditions. *Brit. J. Pharmacol.*, **13**, 35-43.

ERÄNKÖ (O.), 1952. — On the histochemistry of the adrenal medulla of the rat, with special reference to acid phosphatase. *Acta Anat.*, **16**, suppl. 17.

— 1955 *a*. — Distribution of adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla. *Nature*, **175**, 88.

— 1955 *b*. — Nodular hyperplasia and increase of noradrenaline content in the adrenal medulla of nicotine-treated rats. *Acta path. microbiol. scand.*, **36**, 210-218.

ERÄNKÖ (O.) et HÄRKÖNEN (M.), 1961. — Distribution and concentration of adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the rat following depletion induced by muscular work. *Acta physiol. scand.*, **51**, 247-253.

ERÄNKÖ (O.) et HOPSU (V.), 1961. — Distribution and concentration of adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the rat following reserpine induced depletion. *Acta physiol. scand.*, **51**, 239-246.

EULER (U. S. v.), 1956. — Noradrenaline. Thomas, Ed., Springfield.

FALCK (B.) et HILLARP (N. Å.), 1959. — A note on the chromaffin reaction. *J. Histochem. Cytochem.*, **7**, 149.

HILLARP (N.-Å.) et HÖKFELT (B.), 1954. — Cytological demonstration of noradrenaline in the suprarenal medulla under condition of varied secretory activity. *Endocrinology*, **55**, 255-260.

— 1955. — Histochemical demonstration of noradrenaline and adrenaline in the adrenal medulla. *J. Histochem. Cytochem.*, **3**, 1-5.

HÖKFELT (B.), 1951. — Noradrenaline and adrenaline in mammalian tissues. *Acta physiol. scand.*, **25**, suppl. 92.

HOLLAND (W. C.) et SCHÜMANN (H. J.), 1956. — Formation of catecholamines during splanchnic stimulation of the adrenal gland of the cat. *Brit. J. Pharmacol.*, **11**, 449-453.

KAYSER (C.) et ARON (N.), 1950. — Le cycle saisonnier des glandes endocrines chez les hibernants. *Arch. Anat. Histol. Embryol.*, **33**, 21-42.

KRONEBERG (G.) et SCHÜMANN (H. T.), 1959. — Ueber die Bedeutung der Innervation für die Adrenalinsynthese im Nebennierenmark. *Experientia*, **15**, 234-235.

LEDUC (J.), 1961. — Excretion of catecholamines in rats exposed to cold. *Acta physiol. scand.*, **51**, 94-95.

MALMEJAC (J.), 1959. — Conceptions actuelles sur l'activité médullo-surrénale. *In :* Thyroïde et exploration thyroïdienne. Médullo-surrénale. Masson et C^ie^, édit., Paris.

MONNERON (A.), 1963. — Variations histologiques expérimentales de la médullo-surrénale du Hamster. Thèse Médecine, Marseille.

OLIVEREAU (M.), 1959. — Mise en évidence d'adrénaline et de noradrénaline dans le tissu chromaffine d'un poisson sélacien, la Roussette. *Ann. Endocrinol.*, **20**, 645-653.

OUTSCHOORN (A. S.), 1952. — The hormones of the adrenal medulla and their release. *Brit. J. Pharmacol.*, **7**, 605-615.

PICARD (D.), 1950. — Sur le cycle sécrétoire de la cellule adrénalinogène dans la médullo-surrénale. 16e Réun. Anat. Univ. Suisses, Zurich. *In : Schweiz. Med. Wschr.*, 1951, **81**, 778-779.

PICARD (D.) et VITRY (G.), 1959. — Histophysiologie de la médullo-surrénale. *In :* Thyroïde et exploration thyroïdienne. Médullo-surrénale. Masson et Cie, édit., Paris.

— 1964. — Cytophysiologie de la cellule médullo-surrénalienne. *Arch. Biol.*, **75**, 453-496.

PICARD (D.), VITRY (G.) et CHAMBOST (G.), 1958. — Etude histochimique de la médullo-surrénale à la naissance et dans les premières semaines de la vie. *C. R. Soc. de Biol.*, **152**, 1559-1562.

SMITTEN (N. A.), 1965. — Cytological and ultrastructural pattern of the secretory activity of adrenomedullar cells. *Arch. Anat. micr. Morphol. experim.*, **54**, 145-162.

VITRY (G.), 1957. — A propos du dimorphisme cellulaire de la médullo-surrénale. Etude de la diffusion d'adrénaline et noradrénaline à partir de broyats. *C. R. Soc. de Biol.*, **151**, 2150-2151.

— 1960. — Histochimie des catécholamines dans la médullo-surrénale. 1er Congr. Intern. d'Histochimie (Paris, 1960). *In : Ann. Histochim.*, 1964, **9**, suppl. 1, 149-167.

— 1967 *a*. — Les catécholamines et la méthylation de la noradrénaline dans les deux catégories cellulaires de la médullo-surrénale de la Vache. *Rev. franç. Et. clin. biol.* (sous presse).

— 1967 *b*. — Rôle de la glutaraldéhyde dans les réactions de mise en évidence des catécholamines de la médullo-surrénale. *Arch. Anat. Micr. Morphol. expérim.* (sous presse).

VITRY (G.), CHAMBOST (G.) et DURAND (S.), 1963. — Modifications histochimiques de la médullo-surrénale sous l'action de l'insuline chez le Rat et le Chat. *C. R. Soc. de Biol.*, **157**, 1029-1031.

VITRY (G.), DURAND (S.), CHAU-HUU (H.) et PICARD (D.), 1966. — Etude de la réaction phéochrome suivant la nature de l'oxydant et du fixateur, *in vitro* et sur coupes de médullo-surrénale. *C. R. Ass. Anat.*, **133**, 916-920.

WEST (G. B.), 1951. — Insulin and the suprarenal gland of the rabbit. *Brit. J. Pharmacol.*, **6**, 289-293.

ARCHIVES
D'ANATOMIE MICROSCOPIQUE
ET DE
MORPHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

COMITÉ DE RÉDACTION :

M. AVEL (Bordeaux), J. BENOIT (Paris),
R. COURRIER (Paris),
R. COUTEAUX (Paris),
E. FAURÉ-FREMIET (Paris),
A. LACASSAGNE (Paris),
J. TURCHINI (Montpellier),
Et. WOLFF (Paris).

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION :

A. JOST (Paris).

CONDITIONS DE PUBLICATION

Les **Archives d'Anatomie microscopique** paraissent quatre fois par an, par fascicule de 80 à 96 pages avec de nombreuses figures et planches hors texte.

ABONNEMENT ANNUEL (1967)

France et Zone franc ..... F **80**

ÉTRANGER :

Belgique et Luxembourg..... Fr. B. **1.071,50**
Italie..... Lires **12.660**
Autres pays..... F **100**

également payables dans les autres monnaies, au cours des règlements commerciaux du jour du paiement

Règlement par l'une des voies suivantes :
a) Chèque sur Paris d'une banque officielle.
b) Virement par banque sur compte étranger.
c) Mandat international.

MASSON & Cie, ÉDITEURS, 120, Bd St-Germain, PARIS (6e)

PRINTED IN FRANCE

EXTRAIT DE LA
REVUE FRANÇAISE D'ÉTUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES 1967

NUMÉRO 8 — VOLUME XII — PAGES 821-827

Note originale

LES CATÉCHOLAMINES ET LA MÉTHYLATION DE LA NORADRÉNALINE DANS LES DEUX CATÉGORIES CELLULAIRES DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE DE LA VACHE

par G. VITRY

avec la collaboration technique de S. DURAND

(Laboratoire d'Histologie I, Faculté de Médecine, Marseille)

LES CATÉCHOLAMINES ET LA MÉTHYLATION DE LA NORADRÉNALINE DANS LES DEUX CATÉGORIES CELLULAIRES DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE DE LA VACHE*

par G. VITRY

avec la collaboration technique de S. DURAND

*(Laboratoire d'Histologie I, Faculté de Médecine**, Marseille)*

RÉSUMÉ

Les catécholamines ont été dosées séparément dans les territoires à cellules hyalochromes *(iodate-négatives, dite « à adrénaline ») et dans ceux à cellules* rhagiochromes *(iodate-positeves, dite « à noradrénaline »). Il a été noté la présence systématique d'adrénaline (A) et de noradrénaline (NA), avec les proportions d'environ 74 p. 100 de A et 26 p. 100 de NA pour les cellules hyalochromes et 58 p. 100 de A et 42 p. 100*

* Travail présenté dans une thèse de Sciences (Paris, novembre 1966).

** Directeur : Professeur D. Picard.

REV. FRANÇ. ÉTUDES CLIN. ET BIOL., 1967, **XII**, 821-827.

de NA pour les cellules rhagiochromes. D'autre part, l'étude de la méthylation de NA en A montre que l'équipement enzymatique correspondant est présent dans les deux types cellulaires. La corticale a un effet favorable sur le rendement de méthylation. Ces résultats peuvent être expliqués par la disposition vasculaire de la surrénale.

Dans la médullo-surrénale de diverses espèces, on a décrit deux catégories cellulaires (19). Ce dimorphisme a été diversement interprété. Pour de nombreux auteurs (5, 6, 7, 26), une catégorie cellulaire pourrait seule effectuer le processus d'adrénalinogenèse en totalité ; elle contiendrait donc de l'adrénaline (cellules dites « à adrénaline »), mais peu ou pas de noradrénaline (NA), précurseur immédiat de l'adrénaline (A). L'autre catégorie cellulaire ne posséderait pas l'équipement enzymatique de méthylation et ne contiendrait donc pas de A, mais uniquement de NA (cellules dites « à noradrénaline »). Par des réactions histochimiques sur coupes de médullo-surrénale, Hillarp et Hökfelt (11) ont mis en évidence électivement les cellules « à noradrénaline » par l'iodate de potassium à saturation (cellules « iodate-positives »), tandis que les cellules « à adrénaline » ne réagissent pas à l'iodate (cellules « iodate-négatives ») ; les deux catégories cellulaires donnent une coloration brune par un mélange de bichromate et de chromate de potassium. Dans une étude détaillée (29, 31), nous avons confirmé la spécificité de l'iodate pour NA ; nous avons, en outre, montré que la glutaraldéhyde et le formol, ne modifient pas la spécificité

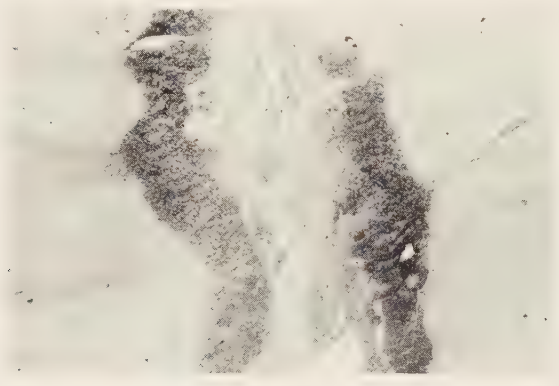


FIG. 1.

Médullo-surrénale de Vache ; fix. Helly, color. trichrom. de Mallory. Région centrale (claire) : cellules rhagiochromes, région périphérique (plus sombre) : cellules hyalochromes.

des oxydants utilisés, contrairement à ce que pensent certains auteurs (26). Or, le mélange de formol et d'iodate donne une réaction phéochrome des deux catégories cellulaires, ce qui suggère la présence de NA dans toutes les cellules médullo-surrénaliennes. Par contre, il n'existe pas de réaction histochimique spécifique de A (28) ; on ne peut donc préciser la localisation exacte de cette amine.

Pour vérifier la répartition des catécholamines de la glande et préciser ainsi la signification du dimorphisme cellulaire, nous avons séparé les deux catégories cellulaires et dosé leurs amines. Nous nous sommes adressés à la médullo-surrénale de la Vache qui, comme la plupart des grands Mammifères, présente une répartition des cellules commode pour leur séparation : les cellules iodate-négatives ou cellules *hyalochromes* (20) constituent des cordons périveineux de cellules hautes et polarisées, à cytoplasme chromophile, à la périphérie de la médullo-surrénale ; les cellules iodate-positives ou cellules *rhagiochromes*, globuleuses, à cytoplasme chromophobe mais à grains phéochromes bien visibles en microscopie optique, forment des lobules groupés au centre de la glande (fig. 1). Nous avons également étudié la transformation de NA en A par chacune des deux catégories cellulaires et l'influence éventuelle de la corticale sur cette méthylation.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons utilisé 88 vaches pour ce travail. Les animaux sont assommés et saignés ; les surrénales sont prélevées 20 à 35 minutes après la mort. Sur place, dans un laboratoire des abattoirs, les pièces sont disséquées sur une platine refroidissante (— 5°) Frigaplaque FP 3 A (Sté Cice). Les surrénales de 2 à 3 vaches sont généralement utilisées à chaque expérience. Les pièces sont ensuite soit transportées au Laboratoire de la Faculté dans un mélange glace-sel pour les dosages simples, soit traitées aux abattoirs mêmes jusqu'à l'incubation pour les essais de méthylation de NA en A.

Une fois pesées, les pièces sont broyées avec du sable dans un mortier refroidi, puis homogénéisées (MSE Homogeniser) à froid dans une solution de saccharose 0,3 M (3 g de tissu médullaire ou corticale pour 15 ml de saccharose). L'homogénat obtenu est centrifugé à 30 g (Servall SS 1 A) avec refroidissement par circulation d'eau glacée pendant 8 minutes pour séparer les cellules non lysées et les noyaux. Le surnageant est ensuite : *a*) soit traité pour doser les catécholamines présentes ; *b*) soit réparti dans des tubes à essai contenant une quantité connue de NA pour l'étude de la méthylation ; après incubation, les amines sont dosées.

Les manipulations préalables aux dosages comprennent une centrifugation à 40 000 g pendant 10 minutes, à basse température (centrifugeuse réfrigérée Servall RC-2). Le surnageant obtenu S1, correspondant au suc cytoplasmique et aux amines ayant diffusé des grains, est conservé au réfrigérateur. Le culot, contenant les grains, est dissocié dans une solution de KCl 0,015 M ou dans l'eau bidistillée et laissé 2 h à 0°, pour obtenir une lyse maximum des grains ; puis la suspension est centrifugée à grande vitesse comme précédemment. Le nouveau surnageant S2 est ajouté au surnageant S1 : le mélange contient pratiquement toutes les catécholamines des cellules médullo-surrénaliennes.

La détermination des catécholamines est faite par la méthode colorimétrique de Euler et Hamberg (9) ou, après lyophylisation et redissolution de la poudre, par chromatographie sur colonne selon Kirshner et Goodall (14)* ou par chromatographie sur papier suivant la technique de Hokfelt (12).

Les essais de transformation de la Na en A s'inspirent des travaux de Kirshner et Goodall (15) et de Masuoka, Clark et Schott (17). Ils se font au bain-marie, à 37°, dans des tubes à essai contenant l'homogénat, une quantité déterminée de NA et un activateur ($MgCl_2$). Les conditions d'aérobiose ou d'anaérobiose sont réalisées par un barbottage lent et continu d'oxygène ou d'azote. La durée d'incubation est de 75 mn ; arrêt de la réaction par immersion des tubes dans la glace et par addition de 1,0 ml d'acide trichloracétique à 10 p. 100 ; les solutions sont ensuite conservées au réfrigérateur jusqu'au dosage.

Composition des tubes :

homogénat de médullaire (en solution de saccharose)	1,5 ml
tampon Tris-HCl 0,5 M (*p*H 7,4)	5,0 ml
chlorure de magnésium 1,15 M	0,5 ml
noradrénaline à 800 µg/ml (en solution faiblement chlorhydrique à *p*H 3,8)	1,5 ml
homogénat de corticale (en solution de saccharose)	1,0 ml
	9,5 ml

Dans les expériences en anaérobiose sans corticale, il a été ajouté de la méthionine (0,5 ml d'une solution 0,15 M) et de l'ATP (0,5 ml d'une solution 0,06 M). Des séries témoin ont été réalisées, sans NA ou sans corticale. Au cours de chaque expérience, les séries expérimentales et les séries témoin comprennent chacune 2 à 4 essais ; le contenu des tubes identiques est mélangé avant dosage.

RÉSULTATS

Après dissection, les réactions histochimiques restent inchangées : réaction à l'iodate positive pour les territoires rhagiochromes et négative pour les territoires hyalochromes (fig. 2), réaction au mélange bichromate-chromate positive pour les deux types cellulaires (fig. 3).

Les résultats des dosages sont groupés dans le tableau I. Ils correspondent au dosage des catécholamines totales des cellules médullo-surrénaliennes, surnageant et grains. Les dosages des territoires hyalochromes (H) et rhagiochromes (R), ainsi que

* Nous remercions vivement le professeur Lissitzky et M^me^ Lasry qui ont bien voulu appliquer pour nous cette méthode de dosage.

FIG. 2 *a*

FIG. 2 *b*

Après dissection de la médullo-surrénale,
réaction à l'iodate de potassium positive dans les territoires à cellules rhagiochromes (*a*),
négative dans ceux à cellules hyalochromes (*b*).

TABLEAU I

Dosage des catécholamines dans la médullaire entière (M)
et dans les territoires hyalochromes (H) et rhagiochromes (R) isolés.
Résultats obtenus par la méthode colorimétrique (9) et exprimés en moyenne avec écart-type.

Nombre d'exp.	Nombre d'animaux	µg/g de tissu frais			p. 100		Type de broyat
		A + NA	A	NA	A	NA	
12	29	10 370 ± 2 894	6 940 ± 1 775	3 430 ± 1 306	67,8 ± 6,5	32,2 ± 6,5	M
16	36	10 107 ± 6 768	7 539 ± 1 830	2 668 ± 1 321	74,3 ± 8,0	25,7 ± 8,0	H
		10 959 ± 2 112	6 333 ± 1 174	4 626 ± 1 072	58 ± 5	42 ± 5	R

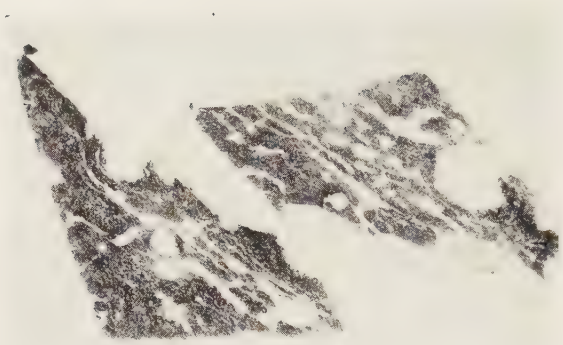


FIG. 3 *a*

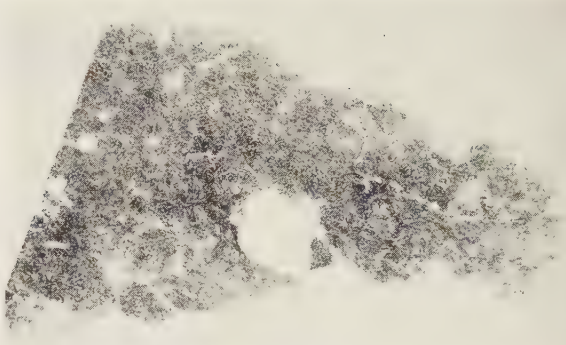


FIG. 3 *b*

Réaction au mélange bichromate-chromate de potassium positive dans les territoires à cellules rhagiochromes (*a*) et hyalochromes (*b*).

TABLEAU II

Rendement de méthylation par la médullaire entière, avec (MC) ou sans (M) adjonction de corticale.

Aérobie			Anaérobie		
N°	M	MC	N°	M	MC
2	6 p. 100	18 p. 100	6	7 p. 100	11 p. 100
3	30 p. 100	14 p. 100	8	0	18 p. 100
5	0	10 p. 100	9	11 p. 100	10 p. 100
8	6 p. 100	6 p. 100	10	6 p. 100	
9	4 p. 100	10 p. 100			
10	8 p. 100				

d'une grande partie de la médullaire entière (M), sont faits systématiquement à partir de mêmes surrénales. Nous constatons la présence des deux amines dans les deux types cellulaires, avec les proportions d'environ 74 p. 100 de A et 26 p. 100 de NA pour H et 58 p. 100 de A et 42 p. 100 de NA pour R.

Au cours des expériences de méthylation, la NA ajoutée aux tubes contenant le broyat de médullaire (M) de cellules hyalochromes (H) ou de cellules rhagiochromes (R), subissant l'incubation dans les mêmes conditions que les témoins (MT, HT ou RT), est partiellement transformée en A (tableaux II et III). Certains rendements de méthylation paraissent peu importants, mais il faut tenir compte de ce que l'expérience est mise en train assez tardivement après la mort de l'animal, d'où perte vraisemblable d'une partie de l'activité enzymatique. Des taux souvent plus bas ont été signalés par d'autres auteurs (8).

TABLEAU III

Rendement de méthylation par les cellules hyalochromes et les cellules rhagiochromes, avec (HC et RC) ou sans (H et R) adjonction de corticale.

Aérobie					Anaérobie				
n°	Cellules hyalochromes		Cellules rhagiochromes		n°	Cellules hyalochromes		Cellules rhagiochromes	
	H	HC	R	RC		H	HC	R	RC
1	27 p. 100	25 p. 100	19 p. 100	20 p. 100	7	5,5 p. 100	8 p. 100	5 p. 100	10 p. 100
4	6 p. 100	10 p. 100	4 p. 100	16 p. 100	12	3 p. 100	19 p. 100	5 p. 100	24 p. 100
11	12 p. 100	17 p. 100	2 p. 100		13	7 p. 100	14 p. 100	6 p. 100	23 p. 100
15	10 p. 100	4 p. 100	0	10 p. 100	17	5 p. 100	9 p. 100	3,5 p. 100	12 p. 100
19	10 p. 100	13 p. 100	8 p. 100	13 p. 100	20	0	20 p. 100	3,5 p. 100	6 p. 100

En l'absence de corticale, il semble que le rendement soit, dans l'ensemble, plus élevé pour H que pour R. On ne peut préciser si les conditions d'aérobiose ou d'anaérobiose ont été plus favorables à la méthylation de NA.

Lorsqu'un broyat de corticale est ajouté au milieu d'incubation, en dehors de 3 cas où il y a eu diminution du rendement de méthylation et 3 cas où il n'y a pas eu de modifications sensibles, dans tous les autres cas il y a eu une augmentation plus ou moins importante de la transformation de NA en A. Il n'y a apparemment plus de différences dans les taux de rendement de méthylation entre H et R.

DISCUSSION

Le taux des catécholamines de l'ensemble de la médullo-surrénale obtenu dans nos expériences est de l'ordre de grandeur indiqué par divers auteurs (1, 7). Le dosage des cellules hyalochromes (iodate-négatives et des cellules rhagiochromes (iodate-positives) a été tenté par Eränkö (5, 6) chez le Hamster et le Chat, mais la taille très réduite de ces glandes et l'intrication des territoires des deux types cellulaires rendent difficile l'obtention de résultats précis. Signalons cependant que cet auteur, à côté de taux élevé de NA dans les régions riches en cellules rhagiochromes, note une quantité appréciable de A. Nous avions antérieurement rapporté (27), le dosage des catécholamines ayant diffusé dans le surnageant de broyats de cellules hyalochromes et rhagiochromes séparés ; nous avions signalé la présence de A et de NA, avec prédominance d'A pour les deux types de cellules. Notre étude actuelle plus complète confirme ces résultats.

Certains auteurs ont essayé d'isoler deux types de grains, contenant principalement l'une ou l'autre des deux amines, à partir du broyat total de médullaire de Bœuf (4, 10) ; les taux observés sont d'environ 53 p. 100 de NA et 47 p. 100 de A pour la fraction « lourde » et 30 p. 100 de NA et 70 p. 100 de A pour la fraction « légère » (comme d'ailleurs pour l'ensemble des grains des cellules médullaires). Ces chiffres sont proches des nôtres en ce qui concerne les dosages des catécholamines dans les cellules rhagiochromes et les cellules hyalochromes respectivement, comme pour l'ensemble des cellules médullaires.

En microscopie électronique, chez de nombreuses espèces, on a décrit deux types de grains qui traduisent peut-être une différence dans la teneur plus élevée en adrénaline (grains à contenu osmiophile arrondi) ou en noradrénaline (grains à contenu osmiophile plus dense et plus polymorphe, généralement en bâtonnet). Les premiers sont surtout présents dans les cellules hyalochromes, les seconds dans les cellules rhagiochromes. Mais chez certaines espèces comme le Rat, les deux types de grains sont mélangés dans de nombreuses cellules, expliquant le caractère « intermédiaire » de ces cellules (2). Le Hamster n'a qu'un type de grain (à contenu osmiophile arrondi) dans toutes ses cellules, alors que l'aspect morphologique en microscopie optique et les réactions histochimiques montrent deux catégories cellulaires ; l'autre type de grains apparaît au cours de la restauration de la glande après déplétion par la réserpine (3). Ainsi à la notion de cellules à adrénaline et à noradrénaline, se substituerait celle de cellules à *grains A*, riches en adrénaline, et cellules à *grains B*, riches en noradrénaline (2). L'existence de ces deux catégories de grains pourrait expliquer la présence des deux couches granulaires, de densité différente, isolées par voie biochimique à partir de broyat de cellules médullo-surrénales. Il semble donc que l'on puisse, *chez certaines espèces*, isoler plus ou moins électivement par sédimentation ou localiser sur micrographies électroniques, des grains en provenance de catégories cellulaires différentes, mais ces grains ne contiennent pas exclusivement une catécholamine donnée. Ces grains diffèrent sans doute par leur concentration en catécholamines (comme le suggère leur différence de densité aux électrons) et /ou par la nature et la concentration d'un autre élément de structure associée aux amines (support par exemple).

D'autre part, l'effet favorable de la corticale sur la méthylation de NA en A, que nous avons noté dans nos expériences, confirme le rôle que paraît jouer la corticale dans l'adrénalinogenèse. Nous avons antérieurement (21) insisté sur ce point. L'intervention de la corticale dans le processus final, la méthylation, est particulièrement soulignée par les observations de Shepherd et West (25) sur les rapports entre le taux de A et les volumes respectifs de corticale et de médullaire, ou les études histochimiques de l'organisation de la surrénale chez le fœtus de Lapin (23) ou chez le Chien et le Chat immédiatement après la naissance (22). L'A.C.T.H. et la cortisone augmentent le taux de A et diminuent celui de NA chez le Rat hypophysectomisé ou normal, fœtus ou adulte (12, 13, 16, 24).

Il n'est pas nécessaire cependant qu'il y ait contact entre les deux glandes pour que la NA soit méthylée en A (18) ; l'influence de la corticale sur la médullaire peut s'exercer par voie humorale, comme le suggèrent certaines expériences citées plus haut. Nos expériences de méthylation, avec ou sans adjonction de corticale, avec les cellules rhagiochromes comme avec les cellules hyalochromes le confirment. L'étude de la vascularisation des surrénales des Mammifères permet d'ailleurs d'expliquer ces faits et les différences qui existent entre les cellules hyalochromes et les cellules rhagiochromes. En effet, de nombreux auteurs (in 20, 30) ont établi que le sang artériel arrive à la corticale et à la médullaire séparément, mais la veine surrénalienne draine le sang provenant de l'ensemble de la surrénale : le sang veineux de la corticale passe presque entièrement par la médullaire. Or les deux catégories cellulaires de la médullaire ont

une localisation très précise (19, 20) : les cellules hyalochromes sont groupées en des territoires à irrigation veineuse, donc placées sur le trajet du sang venu de la corticale ; elles ont des caractères morphologiques de sécrétion active ; elles sont polarisées et présentent fréquemment des vacuoles apicales. Les cellules rhagiochromes occupent les territoires à irrigation artérielle et présentent des caractères morphologiques évoquant plutôt une fonction de réserve. Ces observations expliquent les différences dans le contenu en catécholamines des deux catégories cellulaires qui sont d'ordre plus quantitatif que qualitatif. Les bases histochimiques du dimorphisme cellulaire traduisent donc d'autres caractères que la présence exclusive d'une catécholamine donnée, confirmant ainsi les conclusions d'études histochimiques faites par ailleurs (29, 31).

ABSTRACT

In the adrenal medulla of cow, areas of *hyalochrome* cells (iodate negative or so called « adrenaline » cells), located at the periphery of the gland, and centrally located areas of *rhagiochrome* cells iodate positive or « noradrenaline » cells) have been isolated by dissection. Determination of catecholamine concentration revealed the presence of adrenaline and noradrenaline in both kinds of cells namely 74 p. 100 adrenaline and 26 p. 100 noradrenaline in hyalochrome cells, 58 p. 100 adrenaline and 42 p. 100 noradrenaline in rhagiochrome cells. Both kinds of cells were able to perform « in vitro » the methylation of noradrenaline into adrenaline ; the rate of methylation was increased when cortical tissue was added to the system. Consequently in contrast to a supposed specialization for delivery of one or the other catecholamine, no important difference appears between hyalochrome and rhagiochrome cells, except for high noradrenaline level (together with high adrenaline level) in rhagiochrome cells. These results provide confirmation of histochemical data on the localization of catecholamines. For histochemical reactions, catecholamine levels and influence exerted by cortex, an explanation is provided by the vascular pattern of the adrenal gland, considering particularly the topographical relationship between hyalochrome cells and venous vessels, rhagiochrome cells and arterially supplied capillaries respectively.

BIBLIOGRAPHIE

1. Blaschko (H.), Hagen (P.) et Welch (A. D.). Observations on the intracellular granules of the adrenal medulla (J. Physiol., Lond., 1955, *129*, 27).

2. Cotte (G.), Michel-Bechet (M.), Picard (D.) et Haon (A. M.). Cytophysiologie ultrastructurale de la médullo-surrénale et hypoglycémie insulinique (C. R. Ass. Anat., 1966, 301).

3. Cotte (G.), Monneron (A.), Michel-Bechet (M.) et Picard (D.). Effets de la réserpine sur la médullo-surrénale du Hamster doré (C. R. Ass. Anat., 1965, 485).

4. Eade (N. R.). The distribution of the catecholamines in homogenates of the bovine adrenal medulla (J. Physiol., Lond., 1958, *141*, 183).

5. Eränkö (O.). Distribution of fluorescing islets, adrenaline, and noradrenaline in the adrenal medulla of the Hamster (Acta Endocrin., 1955, *18*, 174).

6. Eränkö (O.). Distribution of fluorescing islets, adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the Cat (Acta Endocrin., 1955, *18*, 180).

7. Euler (U. S. v.). Noradrenaline (1956, Springfield, Thomas Ed.).

8. Euler (U. S. v.) et Floding (I.). Methylation of noradrenaline in beef suprarenal homogenates (Acta. physiol. scand., 1958, *42*, 251).

9. Euler (U. S. v.) et Hamberg (U.). Colorimetric determination of noradrenaline and adrenaline (Acta physiol. scand., 1949, *19*, 74).

10. Fortier (A.), Leduc (J.) et d'Iorio (A.). Biochemical composition of the chromaffin granules of the medulla (Rev. Canad. Biol., 1959, *18*, 110).

11. Hillarp (N. A.) et Hökfelt (B.). Histochemical demonstration of noradrenaline and adrenaline in the adrenal medulla (J. Histochem. Cytochem., 1955, *3*, 1).

12. Hökfelt (B.). Noradrenaline and adrenaline in mammalian tissues (Acta physiol. scand., 1951, *25*, suppl. 92).

13. Jost (A.) et Roffi (J.). Action de la cortisone et de l'hydrocortisone sur la teneur de la surrénale du rat et de la souris en substances hypertensives (C. R. Acad. Sci., 1958, *246*, 163).

14. Kirshner (N.) et Goodall (Mc. C.). Separation of adrenaline, noradrenaline and hydroxytyramine by ion exchange chromatography (J. biol. Chem., 1957, *226*, 207).

15. Kirshner (N.) et Goodall (Mc. C.). The formation of adrenaline from noradrenaline (Biochem. Biophys. Acta, 1957, *24*, 658).

16. Margolis (F. L.), Roffi (J.) et Jost (A.). Norepinephrine methylation in fetal rats adrenals (Science, 1966, *154*, 275).

17. Masuoka (D. T.), Clark (W. G.) et Schott (H. F.). Conversion of C 14-arterenol to epinephrine in vitro (Fed. Proc., 1958, *17*, 105).

18. Olivereau (M.). Mise en évidence d'adrénaline et de noradrénaline dans le tissu chromaffine d'un poisson sélacien, la Roussette (Ann. Endocrinol., 1959, *20*, 645).

19. Picard (D.). Sur le cycle sécrétoire de la cellule adrénalinogène dans la médullo-surrénale (16e Réun. Anat. Univ. Suisses, Zurich, 1950 ; in : Schweis. Med. Woschr., 1951, *81*, 778).

20. Picard (D.) et Vitry (G.). Histophysiologie de la médullo-surrénale. p. 234, Thyroïde et exploration thyroïdienne. Médullo-surrénale. (Paris, 1959, Masson, éd.).

21. Picard (D.) et Vitry (G.). Sur les relations fonctionnelles entre la corticosurrénale et la médullaire (J. Physiol., Paris, 1961, *53*, 446).

22. Picard (D.), Vitry (G.) et Chambost (G.). Étude histochimique de la médullo-surrénale à la naissance et dans les premières semaines de la vie (C. R. Soc. Biol., 1958, *152*, 1559).

23. Picon (R.). Recherches histochimiques sur la médullo-surrénale fœtale du lapin (Arch. Anat. micr., 1964, *53*, 343).

24. Roffi (J.). Influence de la cortico-surrénale sur le contenu en adrénaline et noradrénaline de la surrénale chez le fœtus de rat (C. R. Acad. Sci., 1965, *260*, 1267).

25. Shepherd (D. M.) et West (G. B.). Noradrenaline and the suprarenal medulla (Brit. J. Pharmacol., 1951, *6*, 665).

26. Tramezzani (J. H.), Chiochio (S. R.) et Wassermann (G. F.). A technique for light and electron microscopic identification of adrenalin-and noradrenalin — storing cells (J. Histochem. Cytochem., 1964, *12*, 890).

27. Vitry (G.). A propos du dimorphisme cellulaire de la médullo-surrénale. Étude de la diffusion d'adrénaline et noradrénaline à partir de broyats (C. R. Soc. Biol., 1957, *151*, 2150).

28. Vitry (G.). Histochimie des catécholamines dans la médullo-surrénale (Rapport 1er Congrès Intern. d'Histochimie, Paris, 1960, in : Ann. Histochim., 1964, 9, suppl. 1, 149).

29. Vitry (G.). Rôle de la glutaraldéhyde dans les réactions de mise en évidence des catécholamines de la médullo-surrénale (Arch. Anat. micr., 1967, sous presse).

30. Vitry (G.) et Chau-Huu (H.). La vascularisation de la surrénale du Hamster et son importance dans l'histophysiologie de la cellule médullo-surrénalienne (C. R. Ass. Anat., 1967, sous presse).

31. Vitry (G.), Durand (S.), Chau-Huu (H.) et Picard (D.) Étude de la réaction phéochrome suivant la nature de l'oxydant et du fixateur, in vitro et sur coupes de médullo-surrénale (C. R. Ass. Anat., 1966, 916).

REMERCIEMENTS

J'exprime mes remerciements au Professeur Lissitzky qui a bien voulu relire le manuscrit.

SOMMAIRE DU NUMÉRO
DONT CET ARTICLE EST EXTRAIT :

OCTOBRE 1967 — VOL. XII — N° 8

TRIBUNE ÉDITORIALE : L'effet hybride. *C. Burg et D. Oth*, p. 761.

REVUE GÉNÉRALE : Anémies hémolytiques enzymoprives héréditaires. *B. Dreyfus et Cl. Sultan*, p. 767.

MÉMOIRES : Hypoaminoacidémie chez le chien après une injection intraveineuse rapide de L-leucine. *A. Czyzyk, H. A. Ooms, C. Wodon et J. Christophe*, p. 779.

Nouvelle méthode de mesure de la filtration glomérulaire sans prélèvement d'urine. Mesure de la clearance du DTPA lanthane 140 par enregistrement de la décroissance de la radioactivité recueillie par détection externe. *J. L. Funck-Brentano, J. Lellouch et M. Leski*, p. 790.

NOTES ORIGINALES : Fractionnement d'une préparation d'histones (P II). Composition chimique et pouvoir hémagglutinant des fractions purifiées. *M. Pelletier, S. Bazin et A. Delaunay*, p. 799.

Variations, selon l'âge et le sexe, de l'épaisseur du pli cutané mesuré du dos de la main. *A. Ryckewaert, S. Parot, S. Tamisier et F. Bourlière*, p. 803.

Inhibition de la synthèse des protéines dans les systèmes acellulaires par le polyvinyl-sulfate. *M. E. Van Rymenant, J. Robert et A. Deschutter*, p. 807.

Étude histophotométrique de l'endomètre. I. Évolution au cours du cycle œstral de la teneur en ADN des noyaux de l'endomètre de la rate. *F. Leroy*, p. 810.

Le métabolisme de l'iode à la puberté. *F. M. Delange et A. M. Ermans*, p. 815.

Les catécholamines et la méthylation de la noradrénaline dans les 2 catégories cellulaires de la médullo-surrénale de la vache. *G. Vitry*, p. 821.

Sensibilité à la 6-mercaptopurine et à la méthyl-hydrazine des cellules fabriquant des anticorps 19 S ou 7 S contre des globules rouges hétéro-spécifiques. *J. L. Amiel*, p. 827.

NOTE DE TECHNIQUE : Préparation de bilirubine C^{14} cristallisée. *P. Boivin, C. Galand, P. Berthelot et R. Fauvert*, p. 831.

Content in English, page 755

Each article is accompanied by a detailed abstract in English

Pour tous renseignements et abonnements, s'adresser à :

REVUE FRANÇAISE D'ÉTUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

20, rue de Vaugirard, PARIS-VI^{e} — C.C.P. Paris 14 247-18